

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年7月26日 (26.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/53258 A1(51) 国際特許分類: C07D 207/09,
295/14, 295/192, 307/81, 235/14, 209/14, 215/12, 213/38,
487/08, 471/10, 319/20, 401/04, 413/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00288

(22) 国際出願日: 2001年1月18日 (18.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

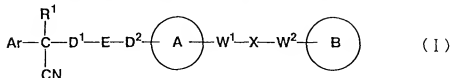
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-12176 2000年1月20日 (20.01.2000) JP(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について: エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 昇 (YA-
MAMOTO, Noboru) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば
市松代4-9-15 Ibaraki (JP). 鈴木裕一 (SUZUKI, Yuichi)
[JP/JP]; 〒302-0011 茨城県取手市大字井野4930-D-302
Ibaraki (JP). 木村真奈美 (KIMURA, Manami) [JP/JP];
〒277-0831 千葉県柏市根戸385-99 Chiba (JP). 新留徹
広 (NHDOME, Tetsuhiro) [JP/JP]; 〒301-0043 茨城県
龍ヶ崎市松葉6-23-13 Ibaraki (JP). 飯村洋一 (IIMURA,
Yoichi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮
4-5-87 Ibaraki (JP). 寺本哲之 (TERAMOTO, Tetsuyuki)[JP/US]; 02446 マサチューセッツ州 ブルックリン
チャペルストリート20 #B311 Massachusetts (US). 金
田喜久 (KANEDA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒305-0854 茨
城県つくば市上横場2574-21 C-102 Ibaraki (JP). 金子
敏彦 (KANEKO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城
県牛久市田宮町1082-70 Ibaraki (JP). 米栖信之 (KU-
RUSU, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0812 茨城県土浦市下
高津4-7-11 Ibaraki (JP). 新明大輔 (SHINMYO, Daisuke)
[JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-23-5-202
Ibaraki (JP). 吉川幸恵 (YOSHIKAWA, Yukie) [JP/JP]; 〒
305-0821 茨城県つくば市春日2-46-2-705 Ibaraki (JP).
畠山伸二 (HATAKEYAMA, Shinji) [JP/JP]; 〒300-1234
茨城県牛久市中央1-1-22 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 古谷 簪, 外(FURUYA, Kaoru et al.); 〒
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビ
ル6階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内: AU, BR, CA, CN, HU, IL, KR, MX, NO,
NZ, RU, US, ZA.(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: NITROGENOUS CYCLIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE
SAME

(54) 発明の名称: 含窒素環化合物およびそれらを含んだ医薬組成物

(57) Abstract: Novel compounds exhibiting excellent calcium antagonism, particularly neuroselective calcium antagonism, namely, compounds of the general formula (I), salts of the same, or hydrates of both wherein Ar is a group derived from an optionally substituted 5- to 14-membered aromatic ring, or the like; the ring A is one member selected from among piperazine, homopiperazine, piperidine and so on; the ring B is an optionally substituted C₃₋₁₄ hydrocarbon ring or the like; E is a single bond, -CO-, or the like; X is a single bond, oxygen, or the like; R¹ is hydrogen, halogeno, hydroxyl, or the like; and D¹, D², W¹ and W² are each independently a single bond or optionally substituted C₁₋₆ alkylene.

(続表有)

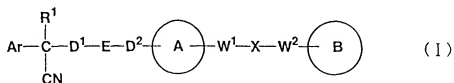


WO 01/53258 A1



(57) 要約:

本発明は、優れたカルシウム拮抗作用、特に神経選択的カルシウム拮抗作用を有する新規化合物の提供する。すなわち、下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。



式中、Arは置換されていてもよい5ないし14員芳香族環基等を示す；環Aはピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン等から選ばれるいずれか1種の環を示す；環Bは置換されていてもよいC₃₋₁₄炭化水素環等を示す；Eは単結合、式-CO-で表わされる基等を示す；Xは単結合、酸素原子、等を示す；R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基等を示す；D¹、D²、W¹およびW²はそれぞれ同一または相異なって単結合または置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン鎖を示す。

明細書

含窒素環化合物およびそれらを含んでなる医薬組成物

技術分野

本発明は、カルシウム拮抗剤として有用な新規化合物、その塩、それらの水和物、その製造法およびその医薬組成物に関し、特に神経選択的カルシウム拮抗剤、その中でもP/Qタイプカルシウムチャンネルおよび／またはNタイプカルシウムチャンネル阻害活性を有する新規化合物等に関する。

従来技術

わが国における脳卒中の年間患者数はおよそ140万人以上であり、その医療費は約2兆円と推計されている。脳卒中は悪性腫瘍に次いで死因の第二位を占めているとともに、重篤な後遺症が残ることが多く寝たきり状態を引き起こす最大の原因となっている。脳卒中治療の鍵を握っているのは急性期の対応であり、急性期の治療が生命および機能予後を左右し、さらに後遺症に及ぼす影響が大きい。現在は、血龍改善を目的として、オザグレナトリウム (Ozagrel Sodium: トロンボキサン合成酵素阻害剤)、慢性動脈閉塞症治療剤であるアルガトロバン (Argatroban: 抗トロンピン剤)、血栓溶解剤であるt-PA (Alteplase: 組織プラスミノゲンアクチベータ、ただし発症後3時間以内に限定) 等、数種類の薬物が認可ないしは適外使用されている。しかしながら、従来の薬剤による治療は、以下の〔1〕ないし〔6〕のような複雑な手法であり、十分な知識・経験に基づく専門医の慎重な判断が必要であった。即ち、〔1〕血栓型の脳梗塞であればまず最初に呼吸管理・血圧管理・輸液管理を行う。〔2〕血液ガスのチェックおよび血圧を定期的に測定する。〔3〕急性期では反応性の高血圧がみられるが、心・腎などの合併症が見られなければ、降圧を行わない。〔4〕次にCTで低吸収域を認めない超急性期の症例では血栓溶解剤「ウロキナーゼ」を使用する。

〔5〕その適応とならない症例や発症後24時間以上を経過した症例では「オザグ

レルナトリウム」を投与する。ただし、ラクナ梗塞（lacunar）はアルガトロパンの適応とはならない。〔6〕脳浮腫の進展予防のため「グルセリン」または「マンニトール」を適量投与する。

また、従来使用されてきたこれらの薬剤の治療効果は、決して満足できるものではなかった上に、主薬効に起因する出血傾向を伴う危険性もあり、熟練した専門の医師以外では使いにくい問題点があった。

一方、Nタイプおよび／またはP/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用を有する化合物が、神経細胞死抑制剤、脳神経細胞保護剤、神経疾患治療・改善剤として有用であり、また、脳血管障害急性期、頭部外傷、脳神経細胞死、アルツハイマー症、脳循環代謝障害、脳機能障害または疼痛の治療・改善剤、抗けいれん剤、精神分裂病治療・改善剤、片頭痛、てんかん、躁鬱病、神経変性疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病）、脳虚血、てんかん、頭部外傷、AIDS痴呆複合症、浮腫、不安障害あるいは糖尿病性ニューロパチー等の予防・治療・改善剤、さらには浮腫、不安障害、精神分裂病、糖尿病性ニューロパチーまたは片頭痛の予防・治療・改善剤となり得ること等に関して、以下の刊行物に報告がある。

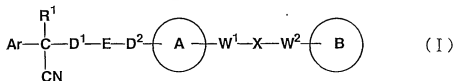
- (1) 脳血管障害急性期：Annj. Rev. Physiol., 52, 543-559, 1990.
- (2) 頭部外傷：SCRIP, No2203, 24, 1997.
- (3) 虚血-脳神経細胞死：Advances in Phamacology, 22, 271-297, 1991.
- (4) アルツハイマー病：Trends in Neuroscience, 16, 409, 1993.
- (5) 脳循環代謝障害：日薬理誌, 85, 323-328, 1985.
- (6) 脳機能障害：Acta Neurol. Scand., 78:2, 14-200, 1998.
- (7) 鎮痛：Drug of the Future, 23 (2), 152-160, 1998.
- (8) 脳虚血、片頭痛、てんかん、躁鬱病：Casopis Lekau Ceskych., 130 (22-23), 625-630, 1991.
- (9) 神経変性疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病）、脳虚血、てんかん、頭部外傷、AIDS痴呆複合症：Revista de Neurologia., 24 (134), 1199-1209, 1996.

- (10) 浮腫: Brain Research, 776, 140-145, 1997.
 (11) 不安障害、精神分裂病: 循環制御, 14 (2), 139-145, 1993.
 (12) 糖尿病性ニューロパシー: 神経内科, 50, 423-428, 1999.
 (13) 片頭痛: Neurology, 50 (4), 1105-1110, 1998.

上記の如く、医薬として有用なカルシウム拮抗剤、なかでも神経選択的なカルシウム拮抗剤の提供が待望されているが、優れたカルシウム拮抗作用を示し、且つ、医薬として薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ、さらに、臨床で有効に作用する薬剤は、未だ見出されていない。即ち、本発明の目的は、そのような優れたカルシウムチャンネル拮抗剤を探索し、見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑み、未だ有用な薬剤のない脳血管障害急性期 (acute ischemic stroke) に対し優れた治療・改善効果を有し、且つ、出血傾向を生じない安全性の高い薬剤を求めて、神経細胞に直接作用して梗塞巣の進展を阻止する神経選択的な電位依存性カルシウムチャンネル拮抗剤に注目し、鋭意研究を重ねた。その結果、下記式 (I) で表わされる新規な含窒素環化合物、その塩ならびにそれらの水和物を合成することに成功し、さらに、驚くべきことに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が、P/QタイプカルシウムチャンネルあるいはNタイプカルシウムチャンネル拮抗作用に基づく優れた神経細胞死抑制作用および脳神経保護作用を有し、従来のカルシウム拮抗剤に比べて細胞障害性および毒性が著しく低減され、安全性にも優れることを見出し、本発明を完成した。



式中、Arは

- (1) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基、
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基で置換されたC₁₋₆アル

キル基または

(4) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す;

環Aはそれぞれ置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジンまたはジアザピシクロ[2, 2, 1]ヘプタン環を示す;

環Bは

(1) 置換されていてもよい C_{3-14} 炭化水素環または

(2) 置換されていてもよい5ないし14員複素環を示す;

Eは

(1) 単結合、

(2) 式 $-CO-$ または

(3) $-CH(OH)-$ で表わされる基を示す;

Xは

(1) 単結合、

(2) 酸素原子、

(3) 硫黄原子、

(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、

(5) 式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アルシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。)、

(6) $-CO-$ 、

(7) $-COO-$ 、

(8) $-OOC-$ 、

(9) $-CONR^3-$ (式中、 R^3 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(10) $-NR^4CO-$ (式中、 R^4 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(11) $-\text{SO}-$ 、

(12) $-\text{SO}_2-$ 、

(13) $-\text{SONR}^5-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(14) $-\text{NR}^6\text{SO}-$ (式中、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(15) $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(16) $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$ (式中、 R^8 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(17) $>\text{C}=\text{N}-\text{OR}^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(18) $-\text{NR}^{10}-\text{W}^3-\text{O}-$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。)、

(19) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、

(20) $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$ 、

(21) $-\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}-$ (式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異な水素原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示す。)、

(22) $-\text{NHC}(=\text{NH})-$ 、

(23) $-\text{O}-\text{CO}-\text{S}-$ 、

(24) $-\text{S}-\text{CO}-\text{O}-$ 、

(25) $-\text{OCOO}-$ 、

(26) $-\text{NHCOO}-$ 、

(27) $-\text{OCONH}-$ 、

(28) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ (式中、 m は0または1ないし6の整数を示す。)、

(29) $-\text{CHOH}-$ または

(30) $-\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ (式中、 n は0または1ないし6の整数を示す。) で表わされる基を示す;

R^1 は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、

(7) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(9) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、

(10) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基、

(11) 式 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なっており水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。) で表わされる基、

(12) アラルキル基、

(13) モルホリニル基、

(14) チオモルホリニル基、

(15) ピペリジニル基、

(16) ピロリジニル基または

(17) ピペラジニル基を示す;

D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 はそれぞれ同一または相異なって

(1) 単結合または

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す;

ただし、上記定義において、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンおよび1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンは除かれる。

すなわち、本発明の第一の特徴は、

[1] 前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物であり、さらに、

[2] 前記 [1] において、Ar はそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または 5 ないし 14 員芳香族複素環であってもよく、

[3] 前記 [1] において、Ar はそれぞれ置換されていてもよいチオフェン環またはベンゼン環であってもよく、

[4] 前記 [1] において、Ar はニトリル基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか 1 個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または 5 ないし 14 員芳香族複素環であってもよく、

[5] 前記 [1] において、Ar はニトリル基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか 1 個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいチオフェン環またはベンゼン環であってもよく、

[6] 前記 [1] において、環Aはピペラジン、ホモピペラジンまたはピペリジン環であってもよく、

[7] 前記 [1] において、環Aはピペラジン環であってもよく、

[8] 前記 [1] において、環Aは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基および置換されていてもよい C_2

$_{-6}$ アルケニルオキシカルボニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジンまたはピペリジン環であってもよく、

[9] 前記[1]において、環Bはそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環であってもよく、

[10] 前記[1]において、環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、チオフェン、ピリジン、1,4-ベンゾジオキサン、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、2-ケート-1-ベンズイミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、インダノン、ベンゾフラン、キノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、ナフタレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環であってもよく、

[11] 前記[1]において、環Bはハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、低級アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基およびアラルキル基から選ばれるいずれか1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環であってもよく、

[12] 前記[1]において、 D^1 および D^2 は同一または相異なって(1)単結合または(2)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖であってもよく、

[13] 前記[1]において、Eは単結合であってもよく、

[14] 前記[1]において、 D^1 および D^2 は C_{1-6} アルキレン鎖で、且つ、Eは単結合であってもよく、

[15] 前記[1]において、部分構造 $-D^1-E-D^2-$ は C_{1-4} アルキレン基であってもよく、

[16] 前記[1]において、 W^1 および W^2 は同一または相異なって(1)単結合または(2)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{2-6} アルケニルオキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖であってもよく、

[17] 前記[1]において、 W^1 は(1)単結合または(2) (i) ニトリル基、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基および C_{2-6} アルケニルオキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および(iii) C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖で、且つ、 W^2 は単結合であってもよく、

[18] 前記[1]において、 W^1 および W^2 が同一または相異なつて C_{1-6} アルキル基および C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換された C_{1-6} アルキレン鎖で、且つさらに、前記 C_{1-6} アルキル基および/または C_{2-6} アルケニル基どうしが結合により一緒になって環を形成しているか、あるいは、前記 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アルケニル基が環BまたはXと結合して環を形成しているとしてもよく、

[19] 前記[1]において、Xは(1)単結合、(2)酸素原子、(3)式 $-NR^2-$ [式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。]、

(4) $-NR^{10}-W^3-O-$ [式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。] または(5) $-NH-SO_2-$ で表わされる基であってもよく、

[20] 前記[1]において、Xは(1)酸素原子、(2)式 $-NR^2-$ [式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。] または(3) $-NH-SO_2-$ で表わされる基であってもよく、

[21] 前記[1]において、部分構造 $-W^1-X-W^2-$ は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であってもよく、

[22] 前記[1]において、 W^1 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖で、 W^2 が単結合で、且つ、Xが酸素原子または式 $-NR^2-$ [式中、 R^2 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基であってもよく、

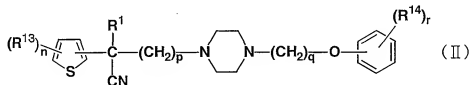
[23] 前記[22]において、 W^1 の置換基が(1)ニトリル基、(2) C_{1-6} アルコキシ基または C_{2-6} アルケニルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} ア

ルキル基および(3) C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で、
且つ、 R^2 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であってもよく、

[24] 前記[1]において、 R^1 は C_{1-6} アルキル基であってもよく、

[25] 前記[1]において、 R^1 はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基または
*i*s-プロピル基であってもよく、

[26] 前記[1]における化合物は、式



[式中、 R^1 は前記定義に同意義を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なって

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) メルカプト基、

(5) 水酸基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる
いずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ニトロ基、

(8) 置換されていてもよいアミノ基、

(9) シアノ基、

(10) カルボキシル基、

(11) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(12) C_{1-6} チオアルコキシ基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) 低級アシル基、

(15) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、

(16) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、

(17) アリールオキシ基または

(18) アラルキルオキシ基を示すか、あるいは

(19) R^{13} 同士または R^{14} 同士が結合して一緒になり (i) 置換されていてもよい脂環、(ii) 置換されていてもよい複素環または (iii) アルキレンジオキシ基を形成していてもよい；

nは0または1ないし3の整数を示す；

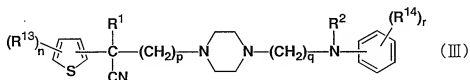
pは1ないし6の整数を示す；

qは1ないし6の整数を示す；

rは0または1ないし5の整数を示す；

ただし、上記定義において1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンおよび1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンは除かれる。)で表わされる化合物であつてもよく、

[27] 前記[1]における化合物は、式



(式中、 R^1 および R^2 は前記定義に同意義を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なつて

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) メルカプト基、

(5) 水酸基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基で置換され

ていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれるいずれか 1 個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ニトロ基、

(8) 置換されていてもよいアミノ基、

(9) シアノ基、

(10) カルボキシ基、

(11) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(12) C_{1-6} チオアルコキシ基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) 低級アシル基、

(15) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、

(16) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、

(17) アリールオキシ基または

(18) アラルキルオキシ基を示すか、あるいは

(19) R^{13} 同士または R^{14} 同士が結合して一緒になり (i) 置換されていてもよい脂環、(ii) 置換されていてもよい複素環または (iii) アルキレンジオキシ基を形成していてもよい；

n は 0 または 1 ないし 3 の整数を示す；

p は 1 ないし 6 の整数を示す；

q は 1 ないし 6 の整数を示す；

r は 0 または 1 ないし 5 の整数を示す。〕で表わされる化合物であってもよく、

[28] 前記 [1] において、化合物は

4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -N- (4-フルオロフェニル) -N'- (2-メチルプロピル) -1 (2H) -ピラジンカルボキシイミダミド；

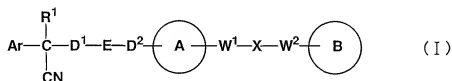
1-イソプロピル-4- [4- (1-イソブチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾル-2-イル) ピペラジノ] -1-フェニルブチル シアニド；

- 1 - [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル]
 - 4 - [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;
- 1 - [4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル) ヘキシル] - 4 - [2-
 (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;
- 1 - [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル]
 - 4 - [3- (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン;
- 1 - [4-シアノ-5-メチル-4- (3-チエニル) ヘキシル] - 4 - [2-
 (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;
- 1 - {4-シアノ-5-メチル-4- [4- (2-シアノ) -チエニル] ヘキシ
 ル} - 4 - [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;
- 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - 4 - [(2-ベン
 ズオキサゾリル) アミノ] ピペラジン;
- 1 - [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) - 5-メチルヘキシル]
 - (3 S) - 3 - [N- (2-シアノエチル) -N-ベンジルアミノ] ピロリジン;
- 1 - [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) - 5-メチルヘキシル]
 - (3 R) - 3 - [N- (2-シアノエチル) -N-ベンジルアミノ] ピロリジン;
- 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - 4 - (ベンゾチ
 アゾリル) ピペラジン;
- 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - 4 - [2- (6
 -メトキシ) ベンゾチアゾリル] ピペラジン;
- 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - 4 - (2-ベン
 ズオキサゾリル) ピペラジン;
- 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - 4 - (2-キノ
 リニル) ピペラジン;
- 4 - [4- (1-メチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -1, 4
 -ジアゼパン-1-イル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド;
- 4 - [4- (1-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -1, 4
 -ジアゼパン-1-イル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド;

エチル 4- (4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル) -1- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] -2-ピペラジンカルボキシレート;
 1- [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) メチル] -4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペリジン;
 4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -1- { [2- (メタンシルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペラジン;
 4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -1- { [2- (メタンシルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペリジン;
 (S) -3-フェニル-2-アミノ-プロパン酸 {1- [4-シアノ-5-メチル-5- (2-チオニル) ヘキシル] ピペラジニル} アミド;
 4- [4- (4-フェニルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド;
 4- [4- (4-シアノ-4-フェニルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド および
 4- [4- (4-ベンジルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニドから選ばれるいずれか1種であってもよい。

また、本発明の第二の特徴は、

[29] 式



[式中、Arは

- (1) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基、
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基または
- (4) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基を示す;

環Aはそれぞれ置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジンまたはジアザピシクロ [2, 2, 1] ヘブタン環を示す；

環Bは

- (1) 置換されていてもよい C_{3-14} 炭化水素環または
- (2) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員複素環を示す；

Eは

- (1) 単結合、
- (2) 式 $-CO-$ または
- (3) $-CH(OH)-$ で表わされる基を示す；

Xは

- (1) 単結合、
- (2) 酸素原子、
- (3) 硫黄原子、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、
- (5) 式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。)、

- (6) $-CO-$ 、
- (7) $-COO-$ 、
- (8) $-OOC-$ 、
- (9) $-CONR^3-$ (式中、 R^3 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

- (10) $-NR^4CO-$ (式中、 R^4 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

- (11) $-SO-$ 、

- (12) $-SO_2-$ 、

- (13) $-SONR^5-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)

$_{1-6}$ アルキル基を示す。)、

(14) $-NR^6SO-$ (式中、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(15) $-SO_2NR^7-$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(16) $-NR^8SO_2-$ (式中、 R^8 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(17) $>C=N-OR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(18) $-NR^{10}-W^3-O-$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す; W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。)、

(19) $-NH-CO-NH-$ 、

(20) $-NH-CS-NH-$ 、

(21) $-C(=NR^{15})NR^{16}-$ (式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異な水素原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示す。)、

(22) $-NHC(=NH)-$ 、

(23) $-O-CO-S-$ 、

(24) $-S-CO-O-$ 、

(25) $-OCOO-$ 、

(26) $-NHCOO-$ 、

(27) $-OCONH-$ 、

(28) $-CO(CH_2)_mO-$ (式中、 m は0または1ないし6の整数を示す。)、

(29) $-CHOH-$ または

(30) $-CHOH(CH_2)_nO-$ (式中、 n は0または1ないし6の整数を示す。)で表わされる基を示す;

R^1 は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (5) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、
- (6) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、
- (7) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (9) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、
- (10) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基、
- (11) 式 $-N(R^{11})R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。) で表わされる基、
- (12) アラルキル基、
- (13) モルホリニル基、
- (14) チオモルホリニル基、
- (15) ピペリジル基、
- (16) ピロリジニル基または
- (17) ピペラジニル基を示す；

D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 はそれぞれ同一または相異なって

- (1) 単結合または
 - (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す；
- ただし、上記定義において、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘ

キシル] - 4 - [2 - (3 - フルオロフェノキシ) エチル] ピペラジンおよび1 - [4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - (2 - チエニル) ヘキシル] - 4 - [2 - (3 - フルオロフェノキシ) エチル] ピペラジンは除かれる。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物にあり、さらに、

[30] 前記[29]における組成物は、カルシウム拮抗剤であってもよく、

[31] 前記[29]における組成物は、神経選択的カルシウム拮抗剤であってもよく、

[32] 前記[29]における組成物は、P/Qタイプカルシウムチャンネルおよび/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害剤であってもよく、

[33] 前記[29]における組成物は、P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療・予防・改善剤であってもよく、

[34] 前記[29]における組成物は、神経細胞死抑制剤または脳神経細胞保護剤であってもよく、

[35] 前記[29]における組成物は、神経疾患の治療・予防・改善剤であってもよく、

[36] 前記[35]における神経疾患は、脳血管障害急性期、脳卒中、脳梗塞、頭部外傷、脳神経細胞死、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳循環代謝障害、脳機能障害、疼痛、けいれん、精神分裂病、片頭痛、てんかん、躁鬱病、神経変性疾患、脳虚血、AIDS痴呆複合症、浮腫、不安障害、糖尿病性ニューロパシー、脳血管性痴呆または多発性硬化症であってもよく、

[37] 前記[29]における組成物は、鎮痛薬であってもよい。

本発明は、上記式(i)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、カルシウム拮抗作用が有効な疾患、神経選択的カルシウム拮抗作用が有効な疾患またはP/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法、神経細胞死を抑制または脳神経細胞を保護する方法

を提供する。

本発明は、神経疾患または痛みを予防・治療・改善する方法を提供する。

さらに、本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物をカルシウム拮抗剤、神経選択的カルシウム拮抗剤、P/Qタイプカルシウムチャンネルおよび／またはNタイプカルシウムチャンネル阻害剤、P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および／またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療・予防・改善剤、神経細胞死抑制剤または脳神経細胞保護剤の製造に用いる用途を提供する。

また、本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を神経疾患の治療・予防・改善剤または鎮痛薬の製造に用いる用途を提供する。

神経疾患は、例えば、脳血管障害急性期・脳卒中・脳梗塞・頭部外傷・脳神経細胞死・アルツハイマー病・パーキンソン病・脳萎縮性側索硬化症・ハンチントン病・脳循環代謝障害・脳機能障害・疼痛・けいれん・精神分裂病・片頭痛・てんかん・躁鬱病・神経変性疾患・脳虚血・AIDS痴呆複合症・浮腫・不安障害・糖尿病性ニューロパチー・脳血管性痴呆および多発性硬化症から選ばれるいずれか一種の疾患である。

以下に、本願明細書において記載している記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書における「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両方を含む意味で用いられる。従って、例えば「Aおよび／またはB」とは、「AおよびB」である場合と「AまたはB」である場合の両方を含み、いずれの場合であってもよいことを示している。

本願明細書における「神経疾患」とは、主に脳血管障害急性期、脳卒中、脳梗塞、頭部外傷、脳神経細胞死、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳循環代謝障害、脳機能障害、疼痛、けいれん、精神分裂病、片頭痛、てんかん、躁鬱病、神経変性疾患、脳虚血、AIDS痴呆複合症、浮腫、不安障害、糖尿病性ニューロパチー、脳血管性痴呆または多発性硬化症を示す。

本願明細書における「鎮痛薬」とは、麻酔状態や意識喪失を起こさずに侵害受容器刺激の知覚を変化させて痛みを和らげる、或いは無くす薬剤をいう。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基を示し、好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-

1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基である。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基である。

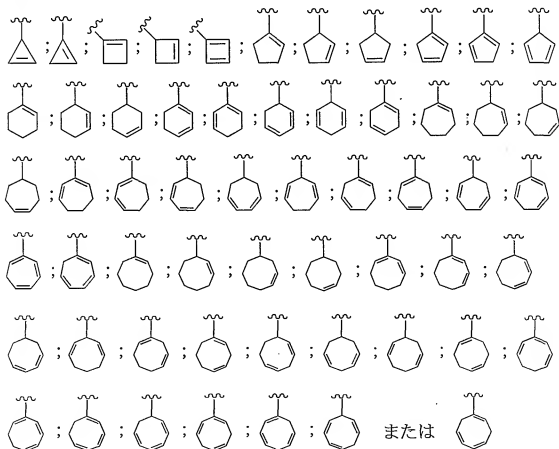
本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基に酸素原子が結合した「 C_{1-6} アルキルオキシ基」を示し、好ましい基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルケニルオキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルケニル基に同意義の基に酸素原子が結合した基を示し、好ましい基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、

3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で環が形成されたシクロアルキル基を示し、好ましい基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。また、本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルカン」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基に対応する環を示す。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で環が形成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、例えば式



で表わされる基があげられる。

本願明細書において用いる「芳香族環基」とは、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す語句である。

(1) 前記「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」としては、例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ピフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等の単環式、二環式または三環式の C_{6-14} 芳香族炭化水素環基があげられる。また、

(2) 「5ないし14員芳香族複素環基」としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかの複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式5ないし14員芳香族複素環があげられ、例えば

(i) ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ベリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等の含窒素芳香族複素環；

(ii) チエニル基、ベンゾチエニル基、等の含硫黄芳香族複素環；

(iii) フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、等の含酸素芳香族複素環；

(iv) チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、

ピリドオキシジニル基、等窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2種以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-14} 炭化水素環」とは、 C_{3-8} シクロアルカン、 C_{3-8} シクロアルケンまたは C_{6-14} 芳香族炭化水素環を示し、これらの環の意義は、前記定義における C_{3-8} シクロアルカン、 C_{3-8} シクロアルケンおよび C_{6-14} 芳香族炭化水素環にそれぞれ同意義を示す。

本願明細書において用いる「5ないし14員複素環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるいずれか1個以上の複素原子を含有してなる5ないし14員の複素環を示し、かかる環には、芳香族複素環と非芳香族複素環とが含まれる。ここで、

(1) 前記「5ないし14員芳香族複素環」とは、前記定義における5ないし14員芳香族複素環に同意義を示す。また、

(2) 「5ないし14員非芳香族複素環」における好ましい環としては、ピロリジン、ピロリン、ピベリジン、ピベラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、ピリドン環、等の5ないし14員非芳香族複素環や、フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環があげられる。

本願明細書において用いる「炭化水素基」とは、具体的には C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基または C_{6-14} 芳香族炭化水素環基を示し、それぞれの意義については前記のとおりである。

[Arの意義]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、Arとは、(1)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(2)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(3)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基で置換された C_{1-6} アルキル基または(4)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す。

前記「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」における好ましい基としては、例えばフェニ

ル基、ペンタレニル基、インデニル基、ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ベンゾシクロオクテニル基、テトラニル基、フェナントレニル基、等があげられ、より好ましくはフェニル基、ナフチル基、等である。

また、「5ないし14員芳香族複素環」における好ましい環としては、ピロリル基、ビリジル基、ビリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フトラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノビリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾビリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロビリジニル基、ピラゾロビリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられ、より好ましくはチエニル基、ビリジル基、等であり、さらに好ましくはチエニル基である。

Arが「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」または「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」である場合における当該「置換基」としては、例えば

- (i) 水酸基、
- (ii) ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、
- (iii) ニトリル基、
- (iv) C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、

i s o-プロピル基、*n*-ブチル基、*i s o*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1，1-ジメチルプロピル基、1，2-ジメチルプロピル基、2，2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1，1，2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1，1-ジメチルブチル基、1，2-ジメチルブチル基、2，2-ジメチルブチル基、1，3-ジメチルブチル基、2，3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等)、

(v) C_{2-6} アルケニル基(好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1，3-ヘキサジエニル基、1，6-ヘキサジエニル基、等)、

(vi) C_{2-6} アルキニル基(好ましくは基エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1，3-ヘキサジンイニル基、1，6-ヘキサジンイニル基、等)

(vii) C_{1-6} アルコキシ基(好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i s o*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i s o*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i s o*-ヘキソキシ基、1，1-ジメチルプロピルオキシ基、1，2-ジメチルプロポキシ基、2，2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1，1，2-トリメチルプロポキシ基、1，1，2-トリメチルプロポキシ基、1，1-ジ

メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等)、

(viii) C_{1-6} アルキルチオ基 (好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、 n -ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、 n -ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等)、

(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(x) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(xi) ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、

(xii) ヒドロキシイミノ C_{1-6} アルキル基、

(xiii) ニトロ基、

(xiv) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ基、

(xv) 窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基、

(xvi) 窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基、

(xvii) 低級アシル基、

(xviii) 芳香族アシル基、

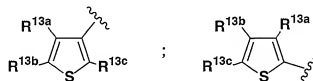
(xix) メチルスルホニル基等の C_{1-6} アルキルスルホニル基、等があげられ、

好ましくは

(a) 水酸基、(b) ハロゲン原子、(c) ニトリル基、(d) C_{1-6} アルキ

ル基、(e) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(f) C_{1-6} アルコキシ基、(g) C_{1-6} アルキルチオ基、等であり、より好ましくはニトリル基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、等）である。

さらに、Arにおけるより好ましい「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」または「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」の例としては、ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよいチオフエン、ピリジン、ベンゼンまたはナフタレン環があげられ、最も好ましい例としては、ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよいチオフエン環、即ち、式



〔式中、 R^{13a} 、 R^{13b} および R^{13c} は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を示す。〕で表わされる環があげられる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、Arが「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基で置換された C_{1-6} アルキル基」または「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基」である場合における「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」または「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」とは、前記定義における置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基にそれぞれ同意義の基を示し、それらの基により置換された C_{1-6} アルキル基とは、かかる基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す。ここで、当該「 C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル

基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、「置換されていてよい芳香族基で置換された C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としては、ニトリル基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）等から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてよいベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、キノリルメチル基、イソキノリルメチル基、フルフリル基、チエニルメチル基、チアゾリルメチル基、等があげられる。

なお、Ar の定義における「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」における好ましい基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、*sec*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*iso*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペントキシカルボニル基、*i*-ペントキシカルボニル基、*sec*-ペントキシカルボニル基、*tert*-ペントキシカルボニル基、*n*-ヘキソキシカルボニル基、*iso*-ヘキソキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、2-エチルプロポキシカルボニル基、1-メチル-2-エチルプロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、2-エチルブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2-メチルペントキシカルボニル基、3-メチルペントキシカルボニル基、等である。

前記「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としてはヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ n -

プロピル基、ヒドロキシ *i s o*-プロピル基、ヒドロキシ *s e c*-プロピル基、ヒドロキシ *n*-ブチル基、ヒドロキシ *i s o*-ブチル基、ヒドロキシ *s e c*-ブチル基、ヒドロキシ *t e r t*-ブチル基、ヒドロキシ *n*-ペンチル基、ヒドロキシ *i s o*-ペンチル基、ヒドロキシ *n*-ヘキシル基、ヒドロキシ *i s o*-ヘキシル基等の直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基等があげられる。

前記「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の「 C_{1-6} アルキル基」に 1 個以上の同一または相異なるハロゲン原子が結合した基を示し、好ましい例としてはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、等があげられる。

前記「ヒドロキシイミノ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基にヒドロキシイミノ基が結合した基を示す。

前記「窒素原子が置換されていてもよいアミノ基」とは、式 $-N(R^{15})R^{16}$ ⁶ [式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異なって

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基または C_{1-6} アルキニル基、

(3) ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基、

(4) ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、5 ないし 14 員芳香族複素環基および 5 ないし 10 員非芳香族複素環基から選ばれるいずれかの基で置換されたカルボニル基、

(5) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基および 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれるいずれかの

基で置換されていてもよいカルバモイル基または

(6) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基から選ばれるいずれかの基で置換されたスルホニル基等を示すか、あるいは、

(7) R^{15} と R^{16} が結合により一緒になって、結合する窒素原子を含有してなる3ないし10員の非芳香族複素環基を形成してもよく、且つさらに当該複素環基は水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基等から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい。)で表わされるアミノ基を示す。

当該アミノ基における好ましい基としては、例えば無置換のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、アセタミド基(CH_3CONH-)、プロピオンアミド基、メタンスルホンアミド基、エタンスルホンアミド基、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基等があげられる。当該「置換されていてもよいアミノ基」におけるより好ましい基としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{3-8} シクロアルケニル基から選ばれる1個または2個の基で置換されていてもよいアミノ基等があげられ。

前記「窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基」とは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基等から選ばれる等で窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基を示す。また、当該カルバモイル基には、カルバモイル基の窒素原子が環状アミンの一部である場合も当然に含まれる。「窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基」における好ましい基としては、無置換のカルバモイル基、 N -メチルカルバモイル基、 N 、 N -ジメチルカルバモイル基、 N -エチルカルバモイル基、 N 、 N -ジエチルカルバモイル基、 N -メチル- N -エチルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ピラゾリニルカルボニル基、1-ピペリジニルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、4-モルホリニルカルボニル基、4-チオモルホリニルカルボニル基、等があげられる。

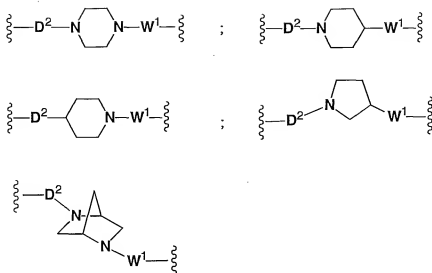
前記「窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基」とは、 C_{1-6} アルキ

ル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基等から選ばれる基で窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基を示す。また、当該スルファモイル基には、スルファモイル基の窒素原子が環状アミンの一部である場合も当然に含まれる。「窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基」における好ましい基としては、無置換のスルファモイル基 ($-SO_2NH_2$)、*N*-メチルスルファモイル基 ($-SO_2NHCH_3$)、*N,N*-ジメチルスルファモイル基 ($-SO_2N(CH_3)_2$)、*N*-エチルスルファモイル基 ($-SO_2NHC_2H_5$)、*N,N*-ジエチルスルファモイル基 ($-SO_2N(C_2H_5)_2$)、*N*-メチル-*N*-エチルスルファモイル基 ($-SO_2N(CH_3)C_2H_5$)、1-ピロリジニルスルホニル基、1-ピラゾリニルスルホニル基、1-ピペリジニルスルホニル基、1-ピペラジニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-チオモルホリニルスルホニル基、等があげられる。

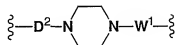
前記「低級アシル基」とは、炭素数1ないし6個の脂肪酸から誘導される直鎖または分子鎖状のアシル基を示し、当該基における好ましい基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基、等があげられる。

〔環Aの意義〕

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、環Aはピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジンおよびジアザピシクロ [2, 2, 1] ヘプタン環から選ばれるいずれか1種の環を示す。環Aにおける好ましい環としては、ピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジン環があげられ、より好ましくはピペリジン環、ピペラジン環であり、さらに好ましくはピペラジン環である。また、環Aがピペラジン、ピペリジン、ピロリジンまたはジアザピシクロ [2, 2, 1] ヘプタン環である場合において、環Aに対し結合鎖 D^2 および W^1 が結合する好ましい態様としては、式



で表わされる態様があげられ、より好ましくは、式



である。

[環Bの意義]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、環Bとは (1) 置換されていてもよい C_{3-14} 炭化水素環または (2) 置換されていてもよい5ないし14員複素環を示す。

(1) 環Bの定義における「 C_{3-14} 炭化水素環」とは、 C_{3-8} シクロアルカン、 C_{3-8} シクロアルケンまたは C_{6-14} 芳香族炭化水素環を示す。環Bが「 C_{3-8} シクロアルカン」の場合における好ましい環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、等の3ないし8員シクロアルカンがあげられ、より好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、等である。環Bが「 C_{3-8} シクロアルケン」の場合における好ましい環としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、等の3ないし8員シクロアルケンがあげられ、さらに、芳香族炭化水素環における炭素炭素二重結合が一部飽和された非芳香族不飽和炭化水素環も含まれ、より好ましくはシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、等である。環Bが「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」の場合における好

ましい環としては、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ベンゾシクロオクテン、フェナントレン環、等があげられ、 C_{3-8} シクロアルカンと芳香族炭化水素環との縮合環や、 C_{3-8} シクロアルケンと芳香族炭化水素環との縮合環も、当該「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」に含まれる。

(2) 環Bの定義における「5ないし14員複素環」とは、5ないし14員非芳香族複素環または5ないし14員芳香族複素環を示す。環Bが「5ないし14員非芳香族複素環」の場合における好ましい環としては、ピロリジン、ピロリン、ピベリジン、ピベラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン環や、フタルイミド、スクシンイミド環等があげられる。環Bが「5ないし14員芳香族複素環」の場合における好ましい環としては、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドリル、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン、1, 4-ベンゾジオキササン、ベンゾオキサゾール、2-ケートー1-ベンズイミダゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、インダノン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環、等があげられる。

環Bにおける「置換されていてもよい C_{3-14} 炭化水素環」または「置換されていてもよい5ないし14員複素環」における当該「置換基」としては、例えば(1)水酸基、(2)ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等)、(3)ニトリル基、(4)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例

えば水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ヒドロキシミノ基等から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基)、(5)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基(例えば水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ヒドロキシミノ基等から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基)、(6)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例えば水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ヒドロキシミノ基等から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基)、(7)置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(8) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(9)ニトロ基、(10)窒素原子が置換されていてもよいアミノ基、(11)窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基、(12)窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基、(13)低級アシル基、(14)芳香族アシル基、(15) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、等)、(16) C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(17)5ないし14員芳香族複素環基、(18)アラルキル基(例えばベンジル基、フェネチル基、等)、等から選ばれる1個以上の基があげられ、好ましくは(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、等)(iii)ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、等)、(v) C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(vi)5ないし14員芳香族複素環基、等であり、より好ましくはニトリル基、フッ素原子、塩素原子、等である。

環Bにおける最も好ましい態様は、置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環であり、具体的に例えばニトリル基、ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等)、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基(例えばフェニル基、ナフチル基等)、5ないし14員芳香族複素環基(例えばピリジル基、チエニル基、フリル基、等)、 C_{1-6} アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*iso*-ブチル基、等)、低級アシル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、等)から選ばれるいずれか1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、チオフエン、ピリジン、1,4-ベンゾジオ

キサン、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、2-ケト-1-ベンズイミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、インダノン、ベンゾフラン、キノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン環、等である。

[Eの意義]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、結合鎖Eは単結合、式 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ で表わされる基を示す。Eにおける最も好ましい態様は、単結合である。

[Xの意義]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、結合鎖Xは (1) 単結合、(2) 酸素原子、(3) 硫黄原子、(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、(5) 式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。)、(6) $-CO-$ 、(7) $-COO-$ 、(8) $-OOC-$ 、(9) $-CONR^3-$ (式中、 R^3 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(10) $-NR^4CO-$ (式中、 R^4 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(11) $-SO-$ 、(12) $-SO_2-$ 、(13) $-SONR^5-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(14) $-NR^6SO-$ (式中、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(15) $-SO_2NR^7-$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(16) $-NR^8SO_2-$ (式中、 R^8 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(17) $>C=N-OR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、(18) $-NR^{10}-W^3-O-$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す; W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレ

鎖を示す。)、(19)-NH-CO-NH-、(20)-NH-CS-NH-、
 (21)-C(=NR¹⁵)NR¹⁶- (式中、R¹⁵およびR¹⁶は同一または相異
 なって水素原子、ニトリル基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₈シ
 クロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基を示す。)、(22)-NHC(=NH)-、
 (23)-O-CO-S-、(24)-S-CO-O-、(25)-O
 COO-、(26)-NHCOO-、(27)-OCONH-、(28)-CO(CH₂)_mO- (式中、mは0または1ないし6の整数を示す。)、(29)-CH
 OH- または(30)-CHOH(CH₂)_nO- (式中、nは0または1ない
 し6の整数を示す。)で表わされる基を示す。

Xが「置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン鎖」の場合における「C₁₋₆アル
 キレン鎖」とは、直鎖または分枝鎖状のC₁₋₆アルカンから誘導される鎖を示し、
 例えばメチレン、エチレン、エチリデン、トリメチレン、イソプロピリデン、プロ
 ピレン、テトラメチレン、1,2-ブチレン、1,3-ブチレン、2,3-ブチレ
 ン、イソブチレン鎖、等があげられる。

Xの定義において、R²ないしR¹⁰で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アル
 キル基」における最も好ましい基としては、水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ
 素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、ニトリル基、ニトロ基、C₁₋₆アル
 コキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポ
 キシ基、等)等から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆
 アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、
 等)があげられる。

Xの定義において、R²およびR¹⁰で示される「C₃₋₈シクロアルキル基」にお
 ける好ましい基としては、シクロプロパニル基、シクロブタニル基、シクロペンタ
 ニル基、シクロヘキサニル基、シクロヘプタニル基、等があげられ、より好まし
 くはシクロプロパニル基、シクロブタニル基、シクロペンタニル基、シクロヘキサ
 ニル基、等である。

Xの定義において、R²およびR¹⁰で示される「低級アシル基」における好まし
 い基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチ

リル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、等があげられる。

Xの定義において、 R^2 および R^{10} で示される「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」における好ましい基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、*sec*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*iso*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、*iso*-ペンチルスルホニル基、*sec*-ペンチルスルホニル基、*tert*-ペンチルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基、*iso*-ヘキシルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、2-エチルプロピルスルホニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルホニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、等があげられる。

Xの定義において、 R^{15} および R^{16} は、同一または相異なって水素原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示すが、両者の好ましい基をあげると、それぞれ同一または相異なって水素原子、ニトリル基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等であり、より好ましくは、 R^{15} がニトリル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基またはシクロヘキシル基で、且つ、 R^{16} が水素原子の場合であり、さらに、式 $-C(=NR^{15})NR^{16}-$ における最も好ましい態様としては、式 $-C(=NCN)NH-$ で表される鎖があげられる。

以上がXの定義に掲げられる各基の意義であるが、(1) Xにおける好ましい態様としては、単結合、酸素原子、硫黄原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味する)、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}-W^3-O-$ 〔式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。〕、 $-NH-SO_2-$ で表わされる鎖等であり、(2)より好ましくは酸素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。〕、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}-W^3-O-$ 〔式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。〕、 $-NH-SO_2-$ で表わされる鎖であり、(3)さらに好ましくは酸素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。〕、 $-CO-$ 、 $-NH-SO_2-$ で表わされる鎖であり、(4)もっとも好ましくは酸素原子、式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。〕で表わされる鎖である。

[R^1 の意義]

前記式(I)において R^1 で示される基は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (5) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、

(7) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(9) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、

(10) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基、

(11) 式 $-N(R^{11})R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。) で表わされる基、

(12) アラルキル基、

(13) モルホリニル基、

(14) チオモルホリニル基、

(15) ピペリジル基、

(16) ピロリジニル基または

(17) ピペラジニル基を示す；

を示す。

前記「ハロゲン原子」における好ましい原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子があげられ、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

R^1 における「 C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、さらに好ましくは*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基であり、最も好ましくは*iso*-プロピル基である。

R^1 における「 C_{2-6} アルケニル基」における好ましい基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、等があげられ、より好ましくはビニル基、アリル基、イソプロペニル基、等である。

R^1 における「 C_{2-6} アルキニル基」における好ましい基としては、エチニル基、

1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等があげられる。

R^1 における「 C_{3-8} シクロアルキル基」における好ましい基としてはシクロプロパニル基、シクロブタニル基、シクロペンタニル基、シクロヘキサニル基、等があげられる。

R^1 における「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルコキシ基に同意義の基で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、好ましい基としてはメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシ- n -プロピル基、3-メトキシ- n -プロピル基、2-(n -プロポキシ)エチル基、等があげられる。

R^1 における「ニトリル基で置換された C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としては、シアノメチル基、2-シアノエチル基、3-シアノ- n -プロピル基、2-シアノ-*iso*-プロピル基、2-シアノ- n -ブチル基、2-シアノ-*sec*-ブチル基、2-シアノ-*tert*-ブチル基、2-シアノ- n -ペンチル基、3-シアノ- n -ヘキシル基等があげられる。

R^1 における「窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基」における好ましい基としては、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、メチルエチルアミノメチル基、アセタミドメチル基、ピロリジニルメチル基、2-ピラゾリニルエチル基、1-ピペリジリエチル基、ピペラジニルメチル基等があげられる。

R^1 における「アラルキル基」における好ましい基としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ネフチルメチル基、ナフチリエチル基、ナフチルプロピル基、等があげられる。

以上が R^1 の定義に掲げられる各基の意義であるが、 R^1 における好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、シアノ- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基があげられ、より好ましくはハロゲン原子、水

酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基であり、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル基（特にメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基）があげられる。

[D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 の意義]

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物において、 D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 は同一または相異なってそれぞれ（1）単結合または（2）置換されていてよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。

前記「置換されていてよい C_{1-6} アルキレン鎖」における「 C_{1-6} アルキレン鎖」における好ましい態様としては、メチレン鎖、エチレン鎖、エチリデン鎖、トリメチレン鎖、イソプロピリデン鎖、プロピレン鎖、テトラメチレン鎖、1, 2-ブチレン鎖、1, 3-ブチレン鎖、2, 3-ブチレン鎖、イソブチレン鎖、等があげられる。

なお、これらの C_{1-6} アルキレン鎖において、左右非対称の鎖が含まれるが、かかる場合、その結合方向は限定されず、いずれの結合方向であっても当該「 C_{1-6} アルキレン鎖」に含まれる。

前記「置換されていてよい C_{1-6} アルキレン鎖」における当該「置換基」における好ましい態様としては、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基（メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、等）、(v) C_{2-6} アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、等）、(vi) C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、等）等があげられる。

さらに、当該「置換基」が C_{1-6} アルキル基および／または C_{2-6} アルケニル基である場合、これらの置換基どうしが結合して5ないし14員環を形成することができるし、 W^1 および W^2 の場合にあっては、それらの置換基が環BまたはXと結合

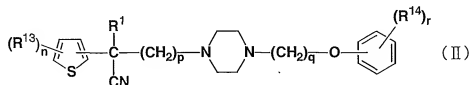
して5ないし14員環を形成することもできる。

D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 における好ましい態様としては、同一または相異なってそれぞれ(1)単結合または(2)水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいメチレン鎖、エチレン鎖、エチリデン鎖、トリメチレン鎖、イソプロピリデン鎖、プロピレン鎖、テトラメチレン鎖、1, 2-ブチレン鎖、1, 3-ブチレン鎖、2, 3-ブチレン鎖、イソブチレン鎖、等があげられる。

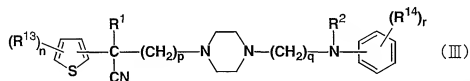
以上がE、X、 D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 それぞれの意義である。ここで、部分構造 $-D^1-E-D^2-$ における好ましい態様としては、エチレン鎖 ($-CH_2-CH_2-$)、エチリデン鎖 ($-CH(CH_3)-$)、トリメチレン鎖 ($-(CH_2)_3-$)、イソプロピリデン鎖 ($-C(CH_3)_2-$)、プロピレン鎖 ($-CH(CH_3)CH_2-$)、テトラメチレン鎖 ($-(CH_2)_4-$)、1, 2-ブチレン鎖 ($-CH(C_2H_5)CH_2-$)、1, 3-ブチレン鎖 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$)、2, 3-ブチレン鎖 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)-$)、イソブチレン鎖 ($-CH(CH_3)_2CH_2-$) 等があげられ、より好ましくはトリメチレン鎖 ($-(CH_2)_3-$)、イソプロピリデン鎖 ($-C(CH_3)_2-$)、プロピレン鎖 ($-CH(CH_3)CH_2-$)、テトラメチレン鎖 ($-(CH_2)_4-$)、1, 2-ブチレン鎖 ($-CH(C_2H_5)CH_2-$) 等であり、さらに好ましくはトリメチレン鎖 ($-(CH_2)_3-$) 等である。また、部分構造 $-W^1-X-W^2-$ における好ましい態様としては、単結合、式 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-NR^2-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ または $-(CH_2)_3-NR^2-$ で表わされる鎖があげられる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の態様は特に限定されず、当業者であれば、Ar、環A、環B、E、X、 R^1 、 D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 それぞれに関して前記定義に掲げられた基を自由に組合せ、その範囲内でのあらゆる化合物を実施することができる。その中のより好ましい態様をあげると、Arが置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で、環Aがピペラジン環、ピペリジン環またはピロリジン環で、環Bが置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環で、Eが単結合で、且つ、Xが単結合、酸素原子、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖または式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基の場合があげられる。さらに好ましい態様としては、式



または



[式中の各記号はそれぞれ前記定義に同意義を示す。] で表わされる化合物もしくははその塩またはそれらの水和物があげられる。

本発明にかかる化合物の好ましい態様には、後に掲げる実施例化合物も当然に含まれ、代表的なものとしては、以下の化合物があげられる。

4 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] - N - (4-フルオロフェニル) - N' - (2-メチルプロピル) - 1 (2*H*) - ピラジンカルボキシイミダミド;

1-イソプロピル-4 - [4 - (1-イソブチル-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾル-2-イル) ピペラジノ] - 1-フェニルブチル シアニド;

1 - [4-シアノ-5-メチル-4 - (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] - 4 - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;

1 - [4-シアノ-5-メチル-4 - (2-チエニル) ヘキシル] - 4 - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;

1 - [4-シアノ-5-メチル-4 - (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] - 4 - [3 - (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン;

1 - [4-シアノ-5-メチル-4 - (3-チエニル) ヘキシル] - 4 - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;

1 - {4-シアノ-5-メチル-4 - [4 - (2-シアノ) -チエニル] ヘキシル

ル} - 4 - [2 - (3 - シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン;

1 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 4 - [(2 - ベンゾキサゾリル) アミノ] ピペリジン;

1 - [4 - シアノ - 4 - (5 - シアノ - 2 - チエニル) - 5 - メチルヘキシル] - (3 S) - 3 - [N - (2 - シアノエチル) - N - ベンジルアミノ] ピロリジン;

1 - [4 - シアノ - 4 - (5 - シアノ - 2 - チエニル) - 5 - メチルヘキシル] - (3 R) - 3 - [N - (2 - シアノエチル) - N - ベンジルアミノ] ピロリジン;

1 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 4 - (ベンゾチアゾリル) ピペラジン;

1 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 4 - [2 - (6 - メトキシ) ベンゾチアゾリル] ピペラジン;

1 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 4 - (2 - ベンゾキサゾリル) ピペラジン;

1 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 4 - (2 - キノリニル) ピペラジン;

4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 1 - イソプロピル - 1 - フェニルブチル シアニド;

4 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 1 - イソプロピル - 1 - フェニルブチル シアニド;

エチル 4 - (4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニルヘキシル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] - 2 - ピペラジナルボキシレート;

1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリル) メチル] - 4 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] ピペリジン;

4 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 1 - { [2 - (メタンスルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペラジン;

4 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 1 - { [2 - (メタンスルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペリジン;

(S) - 3 - フェニル - 2 - アミノ - プロパン酸 {1 - [4 - シアノ - 5 - メチ

ル-5-(2-チオニル)ヘキシル}ピペラジニル}アミド；

4-[4-(4-フェニルピペリジニル)-ピペリジニル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド；

4-[4-(4-シアノ-4-フェニルピペリジニル)-ピペリジニル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド；

4-[4-(4-ベンジルピペリジニル)-ピペリジニル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、公知の製造法またはそれに準じた方法により製造することができる。当該公知の製造法としては、例えば特開2000-169462号公報に記載されている製造法(当該公報における段落番号「0054」から「0065」に記載されている製造法)や、特願2000-12207号、特願2000-12208号、特願2000-12209号に記載されている製造法があげられる。

なお、化合物(I)の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合は、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。さらに、本発明に係る化合物がフリー体として製造される場合は、常法に従って塩の状態に変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常分離手段(例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩(例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、無機酸塩(例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等)有機カルボン酸塩(例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等)、有機スルホン酸塩(例えばメタンスルホン

酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等)、アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)等があげられ、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。具体的に、賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソ

ルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものが、それぞれ用いられる。

例えば（１）経口製剤は、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。（２）錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることももちろん差支えない。（３）シロップ剤、注射用製剤、点眼剤等の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、などを加えて、常法により製剤化する。当該剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキ

シ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。(4) また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし1000mg、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明に係る前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、カルシウム拮抗剤、特に神経選択的カルシウム拮抗剤として有用である。本発明にかかる化合物は、P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害活性およびNタイプカルシウムチャンネル阻害活性を有し、P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用やNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療・改善剤として有用である。また、本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、従来のカルシウム拮抗剤に比べ、細胞障害の程度が著しく低く、毒性が低減された安全なカルシウム拮抗剤である。従って、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、神経細胞死の抑制剤、脳神経細胞の保護剤、神経疾患の治療・改善剤、ならびに、鎮痛薬として有用で、特に脳血管障害急性期、脳卒中、脳梗塞、頭部外傷、脳神経細胞死、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳循環代謝障害、脳機能

障害、疼痛、けいれん、精神分裂病、片頭痛、てんかん、躁鬱病、神経変性疾患、脳虚血、AIDS痴呆複合症、浮腫、不安障害、糖尿病性ニューロパチー、脳血管性痴呆、多発性硬化症、等に対する治療・予防・改善剤として有用である。

図面の簡単な説明

図1は、参考例97におけるHPLCチャートを示す。

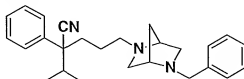
図2は、参考例100および101におけるHPLCチャートを示し、図中の番号1のスペクトルが参考例100におけるスペクトルを、番号2のスペクトルが参考例101におけるスペクトルをそれぞれ示す。

図3は、参考例103におけるHPLCチャートを示す。

実施例

本発明に係る化合物における最良の実施態様として、以下にその例を示すが、それら参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらを含んでなる医薬）および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

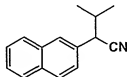
なお、以下の参考例または実施例において用いる記号「Z」とはベンジルオキシカルボニル基を、「Bn」とはベンジル基を、また、「HPLC」とは高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography）をそれぞれ示す。
参考例1 2-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプタン



実施例15に記載の方法に準じて、淡黄色油状の標題化合物を得た（15％）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.16 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.64 (dd, $J = 9.6\text{Hz}$, $J = 33.6\text{Hz}$, 2H), 1.94 (dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.50-2.71 (m, 5H), 3.19 (d, $J = 14\text{Hz}$, 2H), 3.66 (q, $J = 14\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.40 (m, 10H).

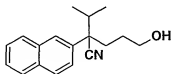
参考例 2 3-メチル-2-(2-ナフチル)ブチロニトリル



2-ナフチルアセトニトリル 3.00 g (17.9 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、2-ブロモプロパン 2.43 g (19.7 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード 330 mg (0.90 mmol, cat)、50%水酸化カリウム 10 ml を順次加えた。反応終了後、飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル 150 g (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) に供し、標題化合物 2.42 g (11.6 mmol, 64.6%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.10-2.30 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 3.84\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 4H)

参考例 3 4-シアノ-5-メチル-4-(2-ナフチル)ヘキサノール

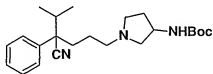


3-メチル-2-(2-ナフチル)ブチロニトリル 1.00 g (4.78 mmol) をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、ソジウムヒドريد 191 mg (4.78 mmol, 60% wt) を加え、加熱した。30分後、室温に戻し、(3-ブロモプロポキシ)-tert-ブチルジメチルシラン 0.93 ml (4.00 mmol)

1を加えた。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル50g（酢酸エチル：ヘキサン＝1：18）に供し、目的物、原料、不純物の混合物1.40gを得た。この混合物は、精製せず、次の反応に用いた。即ち、前記、粗4-シアノ-5-メチル-5-（2-ナフチル）ヘキサノキシ-*tert*-ブチルジメチルシラン1.40gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、テトラアンモニウムフルオリド5ml（5mmol）を加えた。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル50g（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）に供し、標題化合物590mg（2.21mmol、46.2%，2 steps）を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.80 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.2Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 2.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 3H), 7.95 (brd-s, 1H)

参考例 4 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピロリジン

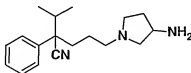


4-シアノ-5-メチル-5-フェニルヘキシルヨージド2.76g（8.44mmol）をアセトニトリル50.0mlに溶解し、トリエチルアミン1.29ml（9.28mmol）及び3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピロリジン1.88g（10.1mmol）を加え、60℃に加熱した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル50g（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）に供し、標題化合物2.97g（7.76mmol）を得た。

0.1, 91.3%) を淡黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.00-2.28 (m, 4H), 2.28-2.60 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 1H), 4.05-4.20 (brd-s, 1H), 4.82-4.95 (brd-s, 1H), 7.26-7.59 (m, 5H)

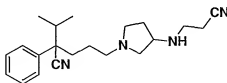
参考例 5 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3-アミノピロリジン



1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン 2.36 g (6.12 mmol) をテトラヒドロフラン 5 ml、メタメル 10 ml の混液に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。反応終了後、2 N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物 1.66 g (5.82 mmol, 95.1%、オレンジシロップ) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.4, 3H), 1.20 (d, J = 6.8, 3H), 1.08-1.24 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 3H), 2.08-2.28 (m, 4H), 2.32-2.48 (m, 3H), 2.58-2.67 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

参考例 6 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3-[N-(2-シアノエチル) アミノ] ピロリジン

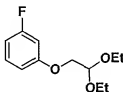


1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3-アミノピロリジン 700 mg (2.45 mmol) をメタメル 15 ml に溶解し、アクリロニトリル 0.19 mmol (2.85 mmol) を加え、加熱還流した。反応終了後、

減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル20g（酢酸エチル100%）に供し、標題化合物775mg（2.29mmol, 93.5%）をオレンジシロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.08-1.24 (m, 1H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.04-2.24 (m, 4H), 2.28-2.46 (m, 4H), 2.46-2.62 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

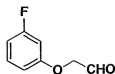
参考例7 3-フルオロフェノキシアセトアルデヒド



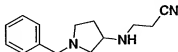
m-フルオロフェニール2.00g（17.8mmol）をジメチルフォルムアミド50mlに溶解し、ソジウムヒドリド785mg（19.6mmol, 60%wt, mineral）、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール3.21ml（21.3mmol）を順次加えた後、60℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル105g（酢酸エチル：ヘキサン＝1：40）に供し、標題化合物3.17g（13.9mmol, 78.1%）を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, J = 7.0Hz, 6H), 3.55-3.82 (m, 4H), 3.99 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.82 (t, J = 5.0Hz, 1H), 6.61-6.72 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 1H)

上記アセタール1.68g（7.38mmol）をアセトン30ml、2.5N塩酸20MLに溶解しに加熱した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し以下の目的化合物を含む粗生成物800mgを得た。この粗生成物は精製することなく前述の反応に供した。



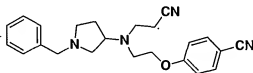
参考例 8 1-ベンジル-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジン



1-ベンジル-3-アミノピロリジン4.00g (22.7mmol)をメタメル70mlに溶解し、アクリロニトリル1.49ml (22.7mmol)を加え、70℃に加熱した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、得た粗生成物をCromatorex NHシリカゲル100g (酢酸エチル100%)に供し、標題化合物4.60mg (20.1mmol、88.4%)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.66 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.57-3.73 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H)

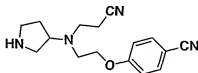
参考例 9 1-ベンジル-3-[N-(2-シアノエチル)-N-(2-(4-シアノフェノキシ)エチル)アミノ]ピロリジン



1-ベンジル-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジン2.03g (8.87mmol)をジクロルタン50mlに溶解し、別途合成した4-シアノフェノキシアセトアルデヒド1.30g (8.06mmol)、酢酸1.02ml (17.7mmol)、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド2.56g (12.1mmol)を順次加えた。反応終了後、2N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル250g (酢酸エチル：ヘキサン=2：3)に供し、標題化合物2.39g (6.38mmol、79.2%)を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.70-1.84 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.47 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.91-3.09 (m, 4H), 3.48-3.68 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.9 (t, J = 9.2Hz, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.57 (t, J = 9.2Hz, 2H)

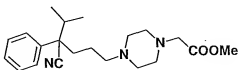
参考例 10 3-[N-(2-シアノエチル)-N-{2-(4-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン



1-ベンジル-3-[N-(2-シアノエチル)-N-{2-(4-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジンをジクロロエタンに溶解し、ACEC1 (0.84ml, 7.66mmol)を加え、加熱還流した。約1時間後、さらにACEC1 (0.12ml)を追加し加熱を続けた。反応終了後、減圧濃縮し、メタメール30mlを加えた後、加熱還流した。1時間後、反応液を減圧濃縮した。2N塩酸で抽出し、エーテルにて洗浄後、5N水酸化ナトリウムにてpHを11-12へ調整し酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル50g (酢酸エチル:メタメール=1:0~3:1)に供し、標題化合物1.12g (3.93mmol, 61.6%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.76 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.52 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.91-3.20 (m, 5H), 3.36-3.51 (m, 1H), 4.08 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.96 (t, J = 9.2Hz, 2H), 7.60 (t, J = 9.2Hz, 2H)

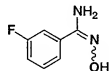
参考例 11 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン



1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン1.0 g (3.50 mmol)、トリエチルアミン0.54 ml (3.85 mmol)をテトラヒドロフラン25 mlに溶解し、氷冷下、プロモ酢酸メチル0.35 ml (3.85 mmol)を滴下した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル50 g (酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に供し、標題化合物1.22 g (3.41 mmol、97.5%)をオレンジ色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 4H), 2.46-2.60 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.24-7.39 (m, 5H)

参考例 12 3-フルオロベンズアミドオキシム



3-フルオロベンズシアニド10.0 g (82.6 mmol)のエタメル200 ml溶液にヒドロキシアミン塩酸塩8.61 g (124 mmol)、炭酸カリウム22.8 g (165 mmol)を加え加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル100 g (酢酸エチル:ヘキサン=1:2-1:4)に供し、標題化合物8.00 g (51.9 mmol、62.8%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.75-4.85 (m, 2H), 7.09-7.59 (m, 4H)

参考例 13 N-Z-4-ピペリジンエタメル



4-ピペリジンエタメル4.70 g (36.4 mmol)及び炭酸カリウム10.

0 g (72.8 mmol) をエーテル (50 ml)、水 (50 ml) に溶解し、氷冷下、ZCl (4.44 ml、25.0 mmol) をエーテル 30 ml に溶解して滴下した。得られた表題化合物の物性値を以下に掲げる。反応終了後、飽和食塩水を加え、エーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル 100 g (酢酸エチル：ヘキサン＝1：2) に供し、標題化合物 5.48 g (20.8 mmol、57.2%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.25 (m, 2H), 1.40-1.75 (m, 5H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.59Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H)

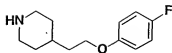
参考例 14 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン



N-Z-4-ピペリジンエタメル 2.00 g (7.60 mmol)、4-フルオロフェニル 1.70 g (15.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.39 g (9.12 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷した。10 分後、ジエチルアゾジカルボキシレート 1.44 ml (9.12 mmol) を滴下したのち、室温で攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル 100 g (酢酸エチル：ヘキサン＝1：3) に供し、標題化合物 2.19 g (6.12 mmol、80.6%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.10-1.30 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 5H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10-4.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H)

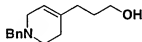
参考例 15 4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン



1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン 2.19 g (6.12 mmol) をメタメル 40 ml に溶解し、10% パラジウム-カーボン 300 mg を加え、水素置換した。反応終了後、濾過し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 50 g (酢酸エチル:ヘキサン=1:3 から酢酸エチル:メタメル=6:1) に供し、標題化合物 1.30 g (5.82 mmol, 95.1%) を黄色油状物として得た。

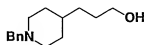
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.10-1.23 (m, 2H), 1.60-1.77 (m, 5H), 2.59 (dt, J = 2.4Hz, 12.2Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10-4.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H)

参考例 16 1-ベンジル-4-ハイドロキシプロピル-1, 2, 5, 6-テトラハイドロピリジン



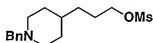
3-ピリジンプロパメル 5.00 g (36.4 mmol) をアセトニトリル 150 ml に溶解し、ベンジルプロマイド 4.55 ml (38.3 mmol) を加え、70℃で加熱した2時間後、加熱をやめ、減圧下濃縮した後、メタメル 100 ml に溶解し、0度で冷却した。ここにソジウムボロヒドリド 4.12 g (109 mmol) を加えた。反応終了後、50 ml の水を加え、減圧下濃縮した後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 150 g (酢酸エチル:ヘキサン=1:6~1:1) に供し、標題化合物 6.48 g (28.0 mmol, 77.0%) を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.74 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 4H), 2.55 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.4Hz, 2H), 5.38-5.42 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H)

参考例 17 1-ベンジル-4-ハイドロキシプロピルピペリジン

1-ベンジル-4-ハイドロキシプロピル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピペリジン 6.48 g をメタメル 60 ml に溶解し、 PtO_2 88 mg を加えた後、水素置換した。反応終了後、濾過し、減圧下濃縮し、標題化合物 4.50 g (19.3 mmol, 68.9%) を黄色油状物として得た。

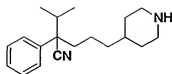
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.33 (m, 5H), 1.33-1.41 (brd-s, 1H), 1.53-1.74 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.27 (m, 5H)

参考例 18 1-ベンジル-4-メタンスルフォニルオキシプロピルピペリジン

1-ベンジル-4-ハイドロキシプロピルピペリジン 2.58 g (11.1 mmol) 及びトリエチルアミン 3.26 ml (23.4 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、メタンスルフォニルクロライド 1.67 ml (21.6 mmol) を滴下した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 50 g (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) に供し、表題化合物 2.90 g (9.31 mmol, 83.9%) を黄色油状物として得た。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.37 (m, 5H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.13-7.32 (m, 5H)

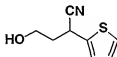
参考例 19 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン



1-ベンジル-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペリジン 2.43 g (6.49 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 30 ml に溶解し、ACE-C1 0.85 ml (7.79 mmol) を加え、加熱還流した。45 分後、減圧下濃縮した後、メタメル 30 ml を加え、再び加熱還流した。反応終了後、減圧下濃縮し、水で抽出し、エーテルにて洗浄した。この水層をアルカリ性に調整後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し黄色の粗生成物 1.62 g (5.69 mmol, 87.7%) を得た。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.86-1.04 (m, 3H), 1.07-1.28 (m, 3H), 1.19 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.29-1.44 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.49 (dt, $J = 2.4\text{Hz}$, 12.0Hz, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H)

参考例 20 3-シアノ-3-(2-チエニル) プロパノール

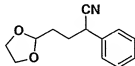


窒素雰囲気下、チオフェン-2-アセトニトリル (1 g) と (3-ブロモプロポキシ) - *tert*-ブチルジメチルシラン (2.06 g) の溶解した DMF 溶液 (25 mL) に、氷浴にて水素下ナトリウム (650 mg) を加えた。20 分後、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (9.7 mL) を加え室温にて攪拌した。18 時間後、水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、赤色

油状の標題化合物（637mg、43％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.16 (m, 1H), 3.08 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=3.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=0.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=0.8\text{Hz}$, 3.8Hz, 1H).

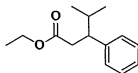
参考例 2 1 2-[(3-シアノ-3-フェニル)プロピル]-1,3-ジオキソラン



窒素雰囲気下、フェニルアセトニトリル（3g）の溶解したテトラヒドロフラン溶液（25mL）にソジウムアミド（1.11g）を加えた。30分後、2-（2-プロモエチル）-1,3-ジオキソラン（4.64g）の溶解したテトラヒドロフラン溶液（25mL）を滴下漏斗にて反応液に加えた。2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）にて精製して、標題化合物を得た（3.47g、62％）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.90 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 5H), 4.91 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H).

参考例 2 2 4-メチル-3-フェニルペンタン酸エチルエステル

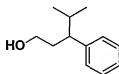


窒素雰囲気下-78℃において、リチウムジイソプロピルアミド・テトラヒドロフラン溶液（1.5M、21.6mL）を加えたテトラヒドロフラン溶液（100mL）にトリメチルシリル酢酸エチル（5.19g）を加えた。20分後、イソブチロフェノン（4.0g）の溶解したテトラヒドロフラン溶液（10mL）を加え、そのまま自然に室温に戻した。18時間攪拌後、亜硫酸ナトリウム・1水和物（0.

6 g)を加え攪拌し、さらに10分後0.2N塩化水素溶液(250 mL)と酢酸エチル(200 mL)を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた粗生成物(7.9 g)のうち、756 mgをメタノール(5 mL)に溶解し、10%パラジウム・カーボン(9.5 mg)を触媒量加え水素雰囲気下攪拌した。4時間後、触媒を濾別した後濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)にて精製して、無色油状の標題化合物を得た(350 mg)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.75 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 10Hz, 15.2Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 5.6Hz, 15.2Hz, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H).

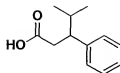
参考例 2 3 4-メチル-3-フェニルペンタノール



窒素雰囲気下-78℃において、4-メチル-3-フェニルペンタン酸エチルエステル(350 mg)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム・テトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 1.58 mL)を加え攪拌した。自然に室温に戻しながら攪拌し、1.5時間後、水(0.05 mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.05 mL)と水(0.15 mL)を順次加え攪拌、さらにジエチルエーテルを加えた後、生じた不溶物を濾別、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)にて精製して、無色油状の標題化合物を得た(257 mg, 42%; 2ステップ)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.73 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H).

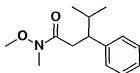
参考例 2 4 4-メチル-3-フェニルペンタン酸



窒素雰囲気下0℃において、*t*-ブチルジエチルホスホノアセート（4.9 g）を加えたテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に水素化ナトリウム（60％、1.2 g）を加えた。10分後に室温に戻し攪拌。1時間後、イソブチロフェノン（4.0 g）の溶解したテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を加えた。13時間攪拌後、水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた粗生成物（6.1 g）のうち、5.48 gをメタノール（30 mL）に溶解し、10％パラジウム・カーボン（250 mg）を触媒量加え水素加圧下（3.9 kg/cm²）にて反応した。1.3時間後、触媒を濾別した後濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）にて精製した。得られた生成物（3.0 g）はアセトン（50 mL）、5 N塩酸（20 mL）に溶解し還流条件で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、赤黄色油状の標題化合物を得た（1.96 g、58％；3ステップ）。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.75 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 10.0Hz, 15.6Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 5.6Hz, 15.6Hz, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H).

参考例 25 N-メチルーN-メトキシ-4-メチルー3-フェニルペンタンアミド

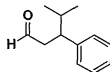


窒素雰囲気下0℃にて4-メチルー3-フェニルペンタン酸（1.96 g）とN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（1.18 g）、トリエチルアミン（1.63 mL）の溶解したテトラヒドロフラン溶液（24 mL）に、シアノホスホン酸

ジエチルエステル (1.97 g)、トリエチルアミン (1.63 mL) の溶解したジメチルホルムアミド溶液を加えた。19時間後、ジエチルエーテルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) にて精製し、表題化合物を得た (1.13 g、47%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H)。

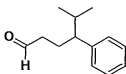
参考例 26 4-メチル-3-フェニルペンタナール



窒素雰囲気下-78℃にて、*N*-メチル-*N*-メトキシ-4-メチル-3-フェニルペンタンアミド (215 mg) をテトラヒドロフラン (9.1 mL) に溶解し、ジイソブチルアルミニウムヒドリド・トルエン溶液 (1.5 M, 1.2 mL) を加えた。1時間後、メタノール (3 mL) を反応系に加え、発泡が治まった後に室温に戻して攪拌続けた。ジエチルエーテル、水、1 N塩酸を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、無色油状の標題化合物を得た (200 mg)。得られた化合物は精製することなく、そのまま次反応に用いた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H), 9.59-9.61 (m, 1H)。

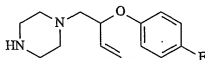
参考例 27 4-メチル-3-フェニルヘキサナール



窒素雰囲気下 -78°C にて、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(627mg)のテトラヒドロフラン溶液に、*n*-ブチルリチウム・テトラヒドロフラン溶液(1.53M, 1.2mL)を加えた後、 0°C まで昇温させた。20分後、 -78°C に外温を下げた後に、4-メチル-3-フェニルペンタナール(200mg)をテトラヒドロフラン(4mL)と共に加えた。45分後、室温に戻してさらに20分攪拌した。ジエチルエーテル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、無色油状の表題化合物を得た(200mg)。得られた化合物は、イソプロパノール(2mL)/水(2mL)に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸(6mg)を加えた後、還流条件で8.5時間反応した。ジエチルエーテル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、無色油状の標題化合物(103mg, 59%, 3ステップ)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.72 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.76-1.90 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 4H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 9.63-9.65 (m, 1H)。

参考例 28 1-[2-ビニル-2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

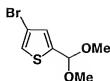


特願平11-206862号公報に記載の実施例104の方法に準じて、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.50-2.60 (m, 4H), 2.59 (dd, $J = 4.0\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 7.5\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 2.86-2.90 (m, 4H), 4.70-4.76 (m, 1H), 5.22 (brd, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.27 (brd, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.87 (ddd, $J = 5.7\text{Hz}$, 10.6Hz, 17.2Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H)。

参考例 29 4-ブロモ-2-チオフェンカルボアルデヒド ジメチルアセター

ル



(90%) 4-ブロモ-2-チオフェンカルボアルデヒド (10.0 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、イオン交換樹脂 Amberlite IR120B (5 g) を加えた。10時間加熱還流した後、室温まで放冷し、イオン交換樹脂を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (8.93 g, 72%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.36 (s, 6H), 5.59 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 0.8Hz, J = 1.6Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6Hz, 1H).

参考例 30 3-シアノ-5-チオフェンカルボアルデヒド



方法1) 4-ブロモ-2-チオフェンカルボアルデヒド ジメチルアセタール (6.82 g) をDMF (50 ml) に溶解し、シアニ化銅 (4.29 g) を加えた。3時間加熱還流した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、アンモニア水、水、0.1 N塩酸水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮してオイルを得た。この残渣を80%酢酸水 (100 ml) に溶解し、60℃にて1時間攪拌した。食塩水にて洗浄した。室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、淡黄白色結晶の標題化合物 (2.44 g, 62%) を得た。

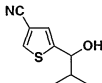
方法2) 4-ブロモ-2-チオフェンカルボアルデヒド (5.00 g) をDMF (40 ml) に溶解し、シアニ化銅 (3.52 g) を加えた。3時間加熱還流した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、アンモニア水、水、0.1 N塩酸水さら

に飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）にて精製後、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、淡黄白色結晶の標題化合物（2.30 g、71%）を得た。

標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.2Hz, 1H), 9.95 (d, J = 1.2Hz, 1H).

参考例 3 1 3-シアノ-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオフェン



3-シアノ-5-チオフェンカルボアルデヒド（2.00 g）を無水エーテル（100 ml）と無水THF（20 ml）に溶解し、0℃にて（2.0M）イソプロピルマグネシウムクロリド エーテル溶液（10.9 ml）を加えた。0℃にて2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）にて精製し、淡黄色油状の標題化合物（1.25 g、47%）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.99 (sext, J = 6.8Hz, 1H), 2.42 (d, J = 4Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 4Hz, J = 6Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.6Hz, 1H).

参考例 3 2 3-シアノ-5-(1-オキソ-2-メチルプロピル) チオフェン

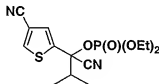


塩化オキサリル（0.70 ml）を塩化メチレン（10 ml）に溶解後、-60乃至-50℃に冷却し、ジメチルスルフォキシド（0.57 ml）を加え、2分

間攪拌した。さらに -60 乃至 -50°C にて3-シアノ-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオフェン(1.21g)の塩化メチレン(6ml)溶液を加え、15分間攪拌した後、トリエチルアミン(4.65ml)を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶し淡黄白色結晶の標題化合物(0.59g)を、さらに濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し標題化合物(0.41g)を得た。(総収量: 1.00g、84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 3.36 (qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H).

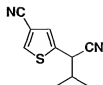
参考例 33 [1-シアノ-1-(3-シアノ-5-チエニル)-2-メチルプロピル] ジエチルホスフェート



3-シアノ-5-(1-オキソ-2-メチルプロピル)チオフェン(0.90g)をTHF(50ml)に溶解し、(0.5M)シアン化リチウム DMF溶液(30.1ml)と(90%)ジエチルシアノホスフォネート(2.29ml)を加えた。室温にて30分間攪拌した後、酢酸エチルとヘキサンを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄色油状の標題化合物(1.72g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.34 (m, 9H), 2.49 (qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.21 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

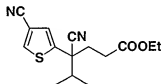
参考例 34 3-シアノ-5-(1-シアノ-2-メチルプロピル)チオフェン



[1-シアノ-1-(3-シアノ-5-チエニル)-2-メチルプロピル] ジエチルホスフェート (45 mg) を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、(10%) パラジウム炭素 (20 mg) を加え、室温常圧にて2時間水素添加した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (22 mg、88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.20 (sext, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

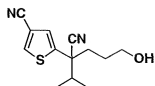
参考例 35 4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサノ酸エチル



カリウム *tert*-ブトキシド (35 mg) を DMF (5 ml) に懸濁し、3-シアノ-5-(1-シアノ-2-メチルプロピル) チオフェン (0.60 g) の DMF (5 ml) 溶液を加えた。室温にて3.5時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (0.55 g、60%) を得た。

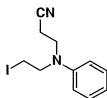
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.04-2.15 (m, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

参考例 36 4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサノ酸エチル

ノール

4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサン酸エチル (0.55 g) を THF (10 ml) に溶解し、リチウムボロハイドライド (46 mg) を加え、1.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、0℃にて 1N 塩酸水と水を加え、酢酸エチルにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (1.25 g, 47%) を得た。更に、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (0.39 g, 83%) を得た。

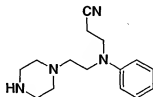
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.19-1.41 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.09 (qui, J = 6.8Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 4Hz, J = 12.4Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.4Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.92 (s, 1H).

参考例 37 N-(2-シアノエチル)-N-(2-ヨードエチル) アニリン

N-(2-シアノエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル) アニリン 2.00 g (10.5 mmol) をアセトニトリル 60.0 ml に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン 2.20 ml (15.8 mmol)、メシクロライド 0.90 ml (11.6 mmol) を順次加えた。反応終了後飽和食塩水を加え、エーテルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をアセトンに溶解し、ヨウ化

ナトリウム 12.0 g (80.1 mmol) を加えた。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3で溶出）に供し、標題化合物 2.78 g (9.26 mmol, 88.2%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.62 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.26 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 4H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H)
参考例 38 1- {2- [N-(2-シアノエチル) アニリノ] エチル} ピペラジン
ン



上記のヨウ化物 2.78 g (9.26 mmol) をアセトニトリル 50.0 ml に溶解し、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.5 g (13.4 mmol)、トリエチルアミン 1.29 ml (13.4 mmol) を順次加え、60℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をメタノール 40 ml に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 30 ml を加えた。反応終了後、水、5N HCl 10 ml を加え、酢酸エチルで洗浄したのち、水層を 5N水酸化ナトリウム水溶液にて pH 11 に調整後、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物として標題化合物 1.81 g (7.01 mmol, 75.7%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00-2.10 (brd-s, 1H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.54 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.0Hz, 4H), 3.51 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.2Hz, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.73-6.79 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H)

参考例 3 9 3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) チオフェン



トルエン230mlに3-チオフェンアルデヒド20.3g (181mmol), エチレングリコール50ml、PPTS2.00g (7.96mmol)を溶解し、Dean-starkを用いて脱水した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、飽和塩化ナトリウムにて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10で溶出）に供し、標題化合物12.1g (77.3mmol、86.7%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97-4.15 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 7.16 (ddd, $J = 0.4\text{Hz}$, 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 0.4\text{Hz}$, 1.2Hz, 2.8Hz, 1H)

参考例 4 0 3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-チオフェンカルボアルデヒド



3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) チオフェン5.00g (32.0mmol)をTHF100mlに溶解した。ここに*n*-ブチルリチウム(1.5mol/l)24.5mlを滴下した。0.5時間攪拌後、-70℃の冷却し、ここにDMF3.10ml (40.0mmol)を加えた後、氷浴にうつした。約2時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムにて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2で溶出）に供し、標題化合物3.68g (20.0mmol、62.4%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97-4.15 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 7.16 (ddd, $J = 0.4\text{Hz}$, 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 0.4\text{Hz}$, 1.2Hz, 2.8Hz, 1H)

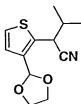
参考例 4 1 3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-チオフェンアセトニトリル



カリウム *tert*-ブトキシド (KTB) 4.49 g (40.0 mmol) の THF 20 ml 溶液を $-45 \sim -30^\circ\text{C}$ に冷却し、TOSmic 3.90 g (20.0 mmol) の THF 20 ml 溶液、3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-チオフェンカルボアルデヒド 3.68 g (20.0 mmol) の THF 20 ml 溶液を順次加えた。40 分後、 -15°C でメタノール 60 ml を加え、15 分加熱還流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エテルで抽出し、飽和塩化ナトリウムにて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル (酢酸エテル: ヘキサン = 1 : 4 で溶出) に供し、標題化合物 1.43 g (7.32 mmol, 36.6%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.00-4.15 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)

参考例 4 2 2- [3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-チエニル] -4-メチルプチロニトリル



3- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-チオフェンアセトニトリル 1.43 g (7.32 mmol) をジメチルスルホキシド 2 ml に溶解し、2-ブプロモ

プロパン1.08 g (8.78mmol)、テトラ α -ブチルアンモニウムヨージド100mg (cat)、50%水酸化カリウム3mlを順次加えた。25分後に2-ブロモプロパン300mg、更に50分後に50%水酸化カリウム1ml、DMF 2mlを加えた。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル100g (酢酸エチル：ヘキサン=1：8)に供し、標題化合物853g (3.59mmol、49.1%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.97-4.13 (m, 4H), 4.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)

参考例 4 3 2- (3-フォルミル-2-チエニル) -4-メチルブチロニトリル



2- [3- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-チエニル] -4-メチルブチロニトリル2.16g (9.10mmol)をアセトン40mlに溶解し、5N HCl 15mlを加え、3分間70℃で加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル75g (酢酸エチル：ヘキサン=1：2)に供し、標題化合物1.66g (8.58mmol、94.3%)を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.12 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 10.01 (s, 1H)

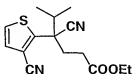
参考例 4 4 2- (3-シアノ-2-チエニル) -4-メチルブチロニトリル



2-(3-フォルミル-2-チエニル)-4-メチルブチロニトリル 1.66 g (8.58 mmol) をエタノール 40 ml に溶解し、ここにヒドロキシルアミン・塩酸塩 894 mg (12.9 mmol) および酢酸ナトリウム 1.41 g (17.2 mmol) を含む水溶液 10 ml を加えたのち、80℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗オキシム体を得た。このオキシムをジメチルフォルムアミド 50 ml に溶解し、カルボジイミダゾール 5.56 g (34.3 mmol) を加えた。その後 60℃に加熱し、50 分後にトリエチルアミン 2.40 ml (17.2 ml) を加えた。反応終了後、冷却下、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9 で溶出）に供し、標題化合物 1.07 mg (5.47 mmol, 63.7%) をオレンジオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27-2.38 (m, 1H), 4.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=5.6Hz, 2H)

参考例 45 エチル 4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキサノレート

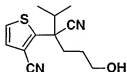


2-(3-シアノ-2-チエニル)-4-メチルブチロニトリル 1.07 g (5.47 mmol) とエチルアクリレート 0.71 ml (6.56 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解させた。この溶液にカリウム *tert*-ブトキシド 123 mg (1.09 mmol, cat.) を室温下少しずつ加えた。反応終了後、飽

和食塩水、飽和塩化アンモニウム水溶液、2 N HCl を順次加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水、水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9 で溶出）に供し、標題化合物 90.4 mg (3.11 mmol、56.9%) を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4Hz, 3H), 2.04-2.26 (m, 1H), 2.46-2.74 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.3Hz, 2H), 7.31 (d, J = 5.3Hz, 2H)

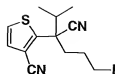
参考例 46 4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキサノール



エチル4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキサノレート 50.0 mg (1.72 mmol) を THF 10 ml に溶解し、リチウムボロヒドリド 37.5 mg (1.72 mmol) を加え、加熱還流した。1 時間 20 分後、加熱をやめ、氷冷下で 2 N HCl を加えた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル（酢酸エチル：ヘキサン＝35：65 で溶出）に供し、標題化合物 24.4 mg (0.98 mmol、57.1%) を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 1H), 2.28-2.48 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 2H)

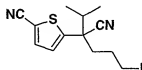
参考例 47 4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキシルヨージド



4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキサノール244mg (0.98mmol)をアセトニトリル10ml、トリエチルアミン0.16ml (1.18mmol)に溶解した。ここにメシルクロライド83.6μl (0.08mmol)を加えた。約5分後ヨウ化ナトリウム1.47g (9.80mmol)を加えた。反応終了後、飽和食塩水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル(酢酸エチル:ヘキサン=1:10で溶出)に供し、標題化合物334mg (0.93mmol, 95.1%)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H)

参考例48 4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキシルヨージド

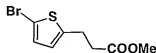


4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキサノール105g (4.23mmol)をアセトニトリル40ml、トリエチルアミン0.80ml (5.71mmol)に溶解した。ここにメシルクロライド0.39ml (5.07mmol)を加えた。約10分後ヨウ化ナトリウム6.34g (42.3mmol)を加えた。反応終了後、飽和食塩水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル(酢酸エチル:ヘキサン=1:2で溶出)に供し、標題化合物1.39g (3.88mmol, 91.7%)を黄色

オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H)

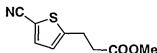
参考例 49 メチル 3-(5-ブロモ-2-チエニル)プロパノネート



J. Med. Chem., 1992, 35 (21), 3870.に記載の方法に従って合成したメチル 3-(2-チエニル)プロパノネート 3.50 g (20.6 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、DMF 10 ml に溶解した NBS 3.85 g (21.6 mmol) を加え、80℃に加熱した、2時間後、飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)に供し、標題化合物 4.62 g (18.6 mmol, 90.1%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.65 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.08 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.58 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

参考例 50 メチル 3-(5-シアノ-2-チエニル)プロパノネート

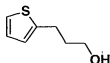


メチル 3-(5-ブロモ-2-チエニル)プロパノネート 4.62 g (18.6 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 1.75 g (14.9 mmol)、DPPF 516 mg (0.93 mmol) を DMF 100 ml、水 1 ml の溶液に懸濁したのち、 Pd_2dba_3 341 mg (0.37 mmol) を加え、120℃に加熱した。2時間後、放冷し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水、2N HCl で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)に供し、標題化合物 2.96 g (18.6 mmol, 100%) を緑色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.71 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H),

3.71 (s, 3H), 6.85 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

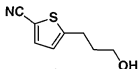
参考例 51 3-(2-チエニル)プロパノール



メチル 3-(2-チエニル)プロパノネート 1.32 g (7.75 mmol) を THF 50 ml に溶解し、 -20°C に冷却後、 LiAlH_4 (1.0 M soln.) 6.00 ml を加えた。反応終了後、水、5 N NaOH を用いてクエンチし、セライト濾過した。ろ液を濃縮し、得た粗生成物をシリカゲル (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) に供し、標題化合物 1.05 g (7.38 mmol, 95.2%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.72 (q, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H)

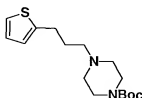
参考例 52 3-(5-シアノ-2-チエニル)プロパノール



メチル 3-(5-シアノ-2-チエニル)プロパノネート 2.96 g (18.6 mmol) を THF 100 ml に溶解し、リチウムボロヒドリド 450 mg (18.6 mmol) を加え、加熱還流した。1 時間、加熱をやめ、氷冷下で 2 N HCl を加えた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (酢酸エチル：ヘキサン = 25 : 75 ~ 50 : 50 で溶出) に供し、標題化合物 1.37 g (8.19 mmol, 44.0%) を緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.37 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

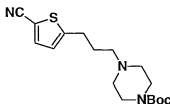
参考例 53 *tert*-ブチル 4-[3-(2-チエニル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキシレート



3-(2-チエニル)プロパノール 1.05 g (7.38 mmol) をアセトニトリル 60 ml に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 2.58 ml (18.5 mmol)、メシルクロライド 0.63 ml (8.12 mmol) を加えた。25 分後、*tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート 2.07 g (11.1 mmol)、ヨウ化ナトリウム 3.32 g (22.7 mmol)、水 6 ml を加え、60℃ に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル (酢酸エチル：ヘキサン = 2：8 で溶出) に供し、標題化合物 1.94 g (6.25 mmol, 84.7%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.40-3.46 (m, 4H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 3.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H)

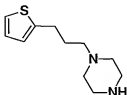
参考例 54 *tert*-ブチル 4-[3-(5-シアノ-2-チエニル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキシレート



参考例 53 における *tert*-ブチル 4-[3-(2-チエニル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキシレートの製法に準じて標題化合物を合成した (収率 74.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 6H), 2.91 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.41-3.46 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

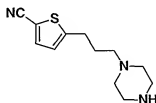
参考例 55 1- [3- (2-チエニル) プロピル] ピペラジン



tert-ブチル 4- [3- (2-チエニル) プロピル] -1-ピペラジンカルボキシレート 1.94 g (6.25 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 15 ml を加えた。反応終了後、減圧下濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 11 に調整後、クロロホルムで目的物を抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物として標題化合物 1.23 g (5.85 mmol, 93.6%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 6H), 2.83-2.93 (m, 6H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 3.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

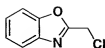
参考例 56 1- [3- (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン



参考例 55 における 1- [3- (2-チエニル) プロピル] ピペラジンの製法に準じて標題化合物を合成した (収率 96.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.83-1.91 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 6H), 2.87-2.94 (m, 6H), 6.81 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

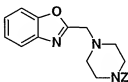
参考例 57 2- (クロロメチル) ベンゾオキサゾール



SYNTHETIC COMMUNICATION, 19 (16), 2921-2924 (1989)に記載の方法に準じて標題化合物を製造した(収率;定量的)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.77 (s, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H)

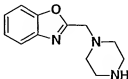
参考例 58 ベンジル 4- [(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート



2-(クロロメチル)ベンゾオキサゾール 2.00 g (11.9 mmol) をアセトニトリル 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.66 ml (11.9 mmol) 及びベンジル 1-ピペラジンカルボキシレート 3.15 g (14.3 mmol) を加え、80℃で撹拌した。2時間後、反応溶液を濃縮し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。これを Chromatorex NHシリカゲル(酢酸エチル:ヘキサン=25:75)に供し、標題化合物 3.57 g (10.2 mmol, 85.7%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.56-2.68 (brd-s, 4H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 7H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H)

参考例 59 1- [(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]ピペラジン

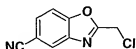


ベンジル 4- [(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート 3.57 g (10.2 mmol) をメタノール 50 ml に溶解し、10% Pd-C 400 mg を加えた。水素置換した後、撹拌した。反応終了後、濾過し、減

圧下濃縮し、粗生成物として標題化合物 2.15 g (9.89 mmol, 97.0%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.56-2.66 (m, 4H), 2.93-2.98 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H)

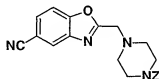
参考例 60 2-(クロロメチル)-5-シアノベンゾオキサゾール



SYNTHETIC COMMUNICATION, 19(16), 2921-2924 (1989)に記載の方法に準じて標題化合物を製造した(収率; 79.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.78 (s, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H)

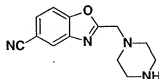
参考例 61 ベンジル 4- [{2-(5-シアノベンゾオキサゾイル)}メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート



参考例 58におけるベンジル 4- [(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートの製法に準じて標題化合物を合成した(収率; 85.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.57-2.70 (brd-s, 4H), 3.56-3.63 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.04-8.05 (m, 1H)

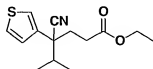
参考例 62 1- [{2-(5-シアノベンゾオキサゾイル)}メチル]ピペラジン



参考例 59に記載の方法に準じて標題化合物を合成した(収率; 58.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.66 (m, 4H), 2.93-3.00 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 1H)

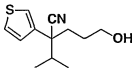
参考例 63 4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサン酸エチル



特願平11-206862号公報に記載の実施例114の方法に従い3-チエニルアセトニトリルを出発原料として得られた3-メチル-2-(3-チエニル)ブタンニトリル(6.23g)とエチルアクリレート(4.53g)を、ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、室温にてカリウム-*tert*-ブトキシド(423mg)の溶解したジメチルホルムアミド溶液(60ml)に加えた。そのまま5時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾過後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、黄色油状の標題化合物(6.66g、67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 2H), 4.02-4.14 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.9\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H).

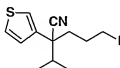
参考例 64 4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサノール



4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサン酸エチル(6.66g)の溶解したテトラヒドロフラン溶液(35ml)を水素化リチウムアルミニウム(668mg)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に滴下した。2時間攪拌後、2N NaOH水、水を加えて処理し、生じた沈殿を濾過した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、黄色油状の標題化合物(5.30g、95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.22 (m, 1H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J = 4.6\text{Hz}$, 12.1Hz, 13.4Hz, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.14-1.22 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 3.0Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H).

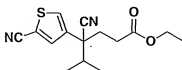
参考例 6 5 1-ヨード-4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサ
ン



窒素雰囲気下室温にて4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサノール(400mg)、トリエチルアミン(0.75ml)のアセトニトリル溶液(9.0ml)にメタンスルホニルクロリド(0.20ml)を加えて攪拌した。2時間後、水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトン(18ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(2.68g)を加えて、40℃にて2時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、黄色油状の標題化合物(670mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H).

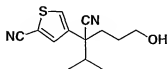
参考例 6 6 4-シアノ-5-メチル-4-[4-(2-シアノ)チエニル]ヘキサ
ン酸エチル



窒素雰囲気下、4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサン酸エチル(1.8g)をジメチルホルムアミド(7mL)に溶解し、そこに室温にてN-プロモスクシンイミド(1.33g)/ジメチルホルムアミド(7mL)溶液を30分間で滴下した。50℃にて4.5時間攪拌後、水、ジエチルエーテルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、黄色油状の4-シアノ-5-メチル-4-[4-(2-ブプロモ)チエニル]ヘキサン酸エチル(2.42g)を得た。得られたブプロモ体(2.42g)を、窒素雰囲気下シアン化亜鉛(637mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(188mg)をジメチルホルムアミド(17mL)/水(0.17mL)の混合溶媒に溶解した。パラジウム・ジベンジリデンアセトン錯体(124mg)を加え、3回窒素交換をした後に120℃にて5時間攪拌した。水、ジエチルエーテル、アンモニア水を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、黄色油状の標題化合物(338mg、17%; 2ステップ)を得た(参考文献:P. E. Maligresら「Tetrahedron 40(1999) 8193-8195」)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.40-2.53 (m, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6Hz, 1H)。

参考例 67 4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-4-チエニル)ヘキサノール

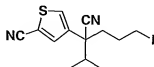


前記 LiBH₄還元法に準じて、黄色油状の標題化合物を得た(30%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.57 (d, J =

1. 6Hz, 1H).

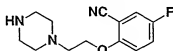
参考例 6 8 1-ヨード-4-シアノ-5-メチル-4-〔4-(2-シアノ)チ
エンル〕ヘキサン



参考例 6 3、6 4 および 6 5 に記載の方法に準じて、黄色油状の標題化合物を合成した (91%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6Hz, 1H).

参考例 6 9 2-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)エチルピペラジン

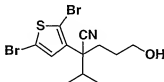


窒素雰囲気下水浴で、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンカルボン酸ベンジルエステル (1.86 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、カリウム-*tert*-ブトキシド (869 mg) を加えた。1時間攪拌後、ドライアイソメタノールバスに反応系を移し、10分後に2,5-ジフルオロベンゾニトリル (1.09 g)・テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加えた。自然に室温に戻しながら2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、無色油状の中間体 (1.10 g, 46%) を得た。中間体 (1.10 g) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて攪拌した。1.5時間後、反応触媒をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた標題化合物 (647 mg, 80%) はそのまま次の反応に用いた。

遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.55-2.63 (m, 4H), 2.87 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.92 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 6.93 (dd, $J = 4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H).

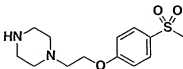
参考例 70 4-シアノ-5-メチル-4-〔4-(2,5-ジブromo)チエニル〕ヘキサノール



窒素雰囲気下、4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサノール (500mg) をジメチルホルムアミド (5mL) に溶解し、そこに室温にてN-ブロモスクシンイミド (1.0g) を加えた。100℃にて1時間攪拌後、水、ジエチルエーテルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色油状の標題化合物 (670mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.31-1.44 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 2.08 (ddd, $J = 4.3\text{Hz}$, 12.1Hz, 13.6Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 4.6\text{Hz}$, 12.3Hz, 13.6Hz, 1H), 2.59 (sept, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H).

参考例 71 2-(4-メチルスルホニルフェノキシ)エチルピペラジン

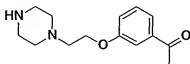


窒素雰囲気下、4-(メチルチオ)フェノール (4.2g) と臭化エタノール (5.6g) とをジメチルホルムアミド溶液 (60ml) に溶かし、炭酸カリウム (12.4g) を加えて、100℃にて加熱攪拌した。3時間後に室温に戻した後、ジエチルエーテル、水を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、白色結晶の（４－メチルチオフェノキシ）エタノール（３．５５ｇ、６４％）を得た。この生成物（１．０ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解してメタノールドライアイスバスにて冷却し、メタクロロ過安息香酸（３．６ｇ）を加え攪拌した。２時間かけて自然に室温まで戻した後に、１Ｎ炭酸水素ナトリウム水、１Ｎ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水を加えて攪拌後、ジクロロメタンにて抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル（１８ｍｌ）に溶解し、トリエチルアミン（２．３ｍｌ）、メタンスルホニルクロリド（０．５ｍｌ）を加えた後、室温で攪拌した。１．５時間後、ヨウ化ナトリウム（４．９ｇ）とｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（１．２ｇ）を加えて、６０℃にて加熱攪拌した。４．５時間攪拌後、酢酸エチル、水を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、白色結晶の *tert*-*t*-ブチル－２－（４－メチルスルホニルフェノキシ）エチル－１－ピペラジンカルボキシレート（１．１５ｇ）を得た。この生成物（１．１５ｇ）をメタノール（１００ｍｌ）に溶解し、氷浴にて４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（３０ｍｌ）に加えた。室温にて一晚攪拌し、生じた白色結晶を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄後した。この結晶に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて、有機層を分配し、得られた有機層を減圧下濃縮し、黄色油状の標題化合物（８２０ｍｇ、５３％；３ステップ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.52-2.60 (m, 4H), 2.83 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.93 (brt, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 3.03 (s, 3H), 4.18 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.03 (brd, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.86 (brd, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H).

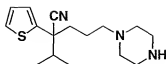
参考例 72 2－（３－アセチルフェノキシ）エチルピペラジン



窒素雰囲気下、3-ヒドロキシアセトフェノン(4.1g)と臭化エタノール(5.6g)とをジメチルホルムアミド溶液(60ml)に溶かし、炭酸カリウム(12.4g)を加えて、100℃にて加熱撹拌した。3時間後に室温に戻した後、ジエチルエーテル、水を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色結晶の(3-アセチルフェノキシ)エタノール(3.28g、61%)を得た。この生成物(977mg)をアセトニトリル(18ml)に溶解し、トリエチルアミン(2.3ml)、メタンスルホンクロリド(0.5ml)を加えた後、室温で撹拌した。1.5時間後、ヨウ化ナトリウム(4.9g)と *tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート(1.2g)を加えて、60℃にて加熱撹拌した。4.5時間撹拌後、酢酸エチル、水を加えて有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、黄色油状の *tert*-ブチル 2-(3-アセチルフェノキシ)エチル 1-ピペラジンカルボキシレート(1.33g)を得た。この生成物(1.33g)をメタノール(10ml)に溶解し、氷浴にて4N塩酸-酢酸エチル溶液(30ml)に加えた。室温にて一晩撹拌し、生じた白色結晶を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄後した。この結晶に1N水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて、有機層を分配し、得られた有機層を減圧下濃縮し、黄色油状の標題化合物(830mg、62%; 2ステップ)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.52-2.60 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.93 (brt, J = 4.9Hz, 4H), 4.16 (t, J = 5.8Hz, 2H), 7.12 (ddd, J = 1.1Hz, 2.6Hz, 8.2Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.5Hz, 2.6Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.1Hz, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H).

参考例 73 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]ピペラジン



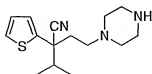
実施例 84 に準じて合成した、1-ヨード-4-シアノ-5-メチル-4-(2-エチニル)ヘキサン(744mg)とトリエチルアミン(0.93ml)のアセトニトリル溶液(11ml)に、*tert*-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(540ml)を加え、窒素雰囲気下、50度で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)にて精製し、無色油状の生成物を得た(705mg, 81%)。得られた生成物(705mg)をメタノール(5ml)に溶解し、4N塩酸・酢酸エチル溶液(15ml)を加えて、10時間攪拌した。ジエチルエーテル、酢酸エチルを加えて氷浴にて攪拌し、生じた標題化合物の塩酸塩を濾別した(白色結晶、490mg, 75%)。得られた標題化合物の塩酸塩は、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出することで、遊離体に変換して次の反応に用いた。

塩酸塩；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.30-1.55 (m, 1H), 1.60-1.83 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.00-3.80 (m, 10H), 7.07 (dd, J=5.1Hz, 3.5Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.5Hz, 1.3Hz, 1H), 7.59 (dd, J=5.1Hz, 1.3Hz, 1H), 9.30-9.70 (m, 2H).

ESI-MS (m/e) : 292 (M+H).

参考例 74 1-[3-シアノ-4-メチル-3-(2-エチニル)ペンチル]ピペラジン



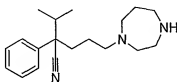
参考例 73 の製造法に準じて標題化合物を合成した。

遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H),

1.50-1.60 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.28-2.52 (m, 6H),
2.83-2.90 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H).

参考例 75 4-(1,4-ジアゼパネン-1-イル)-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド



実施例 73 に準じて、*tert*-ブチル-1-ホモピペラジンカルボキシレートより標題化合物を合成した。

遊離体；

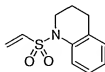
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.02-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.44-1.62 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.89 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 4H).

参考例 76 1-(ビニルスルホニル)ピペリジン



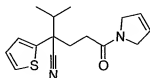
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.60 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H), 3.07-3.18 (m, 4H), 5.99 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 6.41 (dd, $J=16.7\text{Hz}$, 9.9Hz, 1H).

参考例 77 1,2,3,4-テトラヒド-1-キノリン ビニルスルホン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.05 (m, 2H), 2.81 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 5.91 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 10.4Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

参考例 78 5-(2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル)-2-イソプロピル
ル-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペンタンニトリル

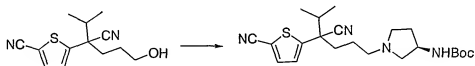


窒素雰囲気下、3-ピロリン (262 mg)、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド (692 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に室温にてシアノホスホン酸ジエチルエステル (618 mg) を加え一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) にて精製し、黄色油状の標題化合物を得た (440 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.00-2.30 (m, 3H), 2.40-4.60 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 4H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H)。

以下の化合物の物理化学データにおいて、NMRについては遊離体を、ESI-MSについては塩酸塩を測定した値を記載している。なお、塩酸塩は特願平 11-206862号に記載の方法に従って製造した。

参考例 79 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチル
ヘキシル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン

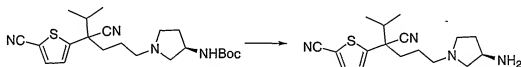


4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキサノール 867 mg (3.49 mmol) をアセトニトリル 20 ml に溶解した。この溶液にトリエチルアミン 0.58 ml (1.20 eq)、メシルクロライド 0.30 ml (1.10 eq) を加えた。10分後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。これをアセトニトリル 30 ml に溶解し、ヨ

ウ化ナトリウム 1.57 g (3.00 eq)、トリエチルアミン 0.54 ml (1.10 eq)、(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン 845 mg (4.54 mmol) を加え、60度に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 100 g (酢酸エチル：ヘキサン＝酢酸エチル 25-35%) に供し、標題化合物 1.34 g (3.21 mmol, 92.0%) を黄色オイルとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17-1.30 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 3H), 2.31-2.49 (m, 4H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.70-4.82 (brd-s, 1H), 7.15 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.6Hz, 1H)

参考例 80 1- [4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-アミノピロリジン

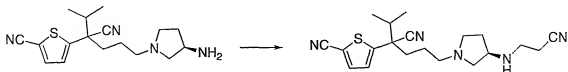


参考例 79 より得られた 1- [4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン (1.34 g = 3.21 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加えた。反応終了後、5N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物 998 mg (3.15 mmol, 99.5%、赤色オイル) を得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.39-1.71 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H),

3.45-3.52 (m, 1H), 7.15 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.6Hz, 1H)

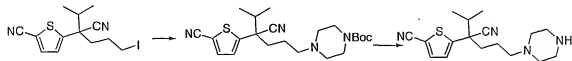
参考例 8 1 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] - (3R) -3- [N- (2-シアノエチル) アミノ] ピロリジンの製造



参考例 8 0 より得られた 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] - (3R) -3-アミノピロリジン 998mg (3.15 mmol) をメタノール 25ml に溶解し、アクリロニトリル 0.26ml (3.94 mmol) を加え、加熱還流した。反応終了後、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 50g (酢酸エチル 100%) に供し、標題化合物 1.01g (2.73 mmol, 86.7%) をオレンジ色オイルとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 1H), 1.48-1.71 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.43-2.56 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.86 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.25-3.33 (m, 1H), 7.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.0Hz, 1H)

参考例 8 2 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] ピペラジン

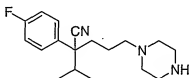


実施例 7 の製造法に準じて、4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシルヨードと *tert*-ブチル 1-ピペラジincarboxylate より 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- (*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジンを合成した。これを参

考例 79 の製造法に準じて、Boc 基の脱保護を行い標題化合物を得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.59-1.83 (m, 2H), 2.01-2.11-1.80 (m, 1H), 2.17-2.40 (m, 7H), 2.80-2.92 (m, 4H), 7.15 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

参考例 83 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(4-フルオロフェニル)ヘキシル] ピペラジン

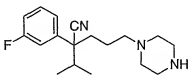


参考例 73 に準じて合成した。

遊離体；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.17 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 6H), 2.83-2.87 (m, 4H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H).

参考例 84 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(3-フルオロフェニル)ヘキシル] ピペラジン

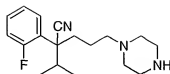


参考例 73 に準じて合成した。

遊離体；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.81-1.19 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 8H), 2.83-2.87 (m, 4H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H).

参考例 85 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-フルオロフェニル)ヘキシル] ピペラジン

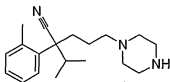


参考例 7 3 に準じて合成した。

遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.16 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.64 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.17-2.34 (m, 7H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H).

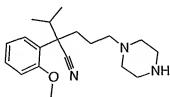
参考例 8 6 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-トリル)ヘキシル]ピペラジン



参考例 7 3 に準じて、標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.24 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 6H), 2.36-2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 1H).

参考例 8 7 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-メトキシフェニル)ヘキシル]ピペラジン

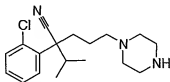


参考例 7 3 に準じて、標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 6H),

2.35-2.50 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H).

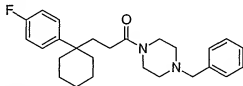
参考例 88 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-クロロフェニル)ヘキシル]ピペラジン



参考例 73 に準じて、標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02-1.18 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 6H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H).

参考例 89 1-ベンジル-4-[3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1-オキシプロピル]ピペラジン



4-フルオロフェニル酢酸メチル (10.0 g) をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (5.95 g) をを加えた。氷冷下、10分間攪拌後、1,5-ジプロモペンタン (11.3 ml) を1時間かけて滴下した。室温にて一晩攪拌後、氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、オイル 7.37 g (53%) を得た。

上記オイル (7.35 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、-50~-40℃にて1.0M水素化リチウムアルミニウム-ジエチルエーテル溶液 (18.7 ml) を滴下した。この温度で20分間攪拌後、氷冷下、水、5N水酸

化ナトリウム水溶液、さらに水を加え、セライトを用いて不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル系）にて精製し、オイル3.43 g（53%）を得た。

塩化オキサリル（1.05 ml）を塩化メチレン（25 ml）に溶解し、-60~-50℃にてジメチルスルホキシド（0.85 ml）の塩化メチレン（5 ml）溶液を滴下した。2分間攪拌後、上記オイル（2.08 g）の塩化メチレン（10 ml）溶液を5分以内に滴下した。この温度で15分攪拌後、トリエチルアミン（6.96 ml）を加え、5分間攪拌後室温まで昇温した。水、飽和食塩水にて順じ洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、オイル1.91 g（93%）を得た。

60%水素化ナトリウム（0.55 g）をテトラヒドロフラン（10 ml）に懸濁し、氷冷下、トリエチルホスホノアセート（2.73 ml）のテトラヒドロフラン（5 ml）を滴下した。氷冷下、15分間攪拌後、上記オイル（1.89 g）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を滴下した。この温度で15分間攪拌後、室温にてさらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル系）にて精製し、オイル2.07 g（82%）を得た。

上記オイル（1.02 g）をエタノール（20 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（0.2 g）を加え、常温常圧にて30分間水素添加した。触媒を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル系）にて精製し、オイル0.97 g（94%）を得た。

上記オイル（9.03 g）をエタノール（50 ml）に溶解し、2*N*水酸化ナトリウム水溶液（50 ml）を加えた。2時間加熱還流した後、室温まで冷却し、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、5*N*塩酸にてpH2に調製した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶し、白色結晶6.45 g（79%）を得た。

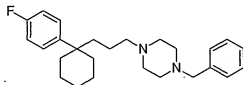
1-ベンジルピペラジン（2.82 g）を*N*, *N*-ジメチルホルムアミド（40

ml) に溶解し、上記結晶 (4.00 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.16 g) を加えた。氷冷下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.63 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液を滴下した。室温にて一晩攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルと 1 N 塩酸にて抽出した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、オイルとして標題化合物 6.23 g (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.50 (m, 4H), 1.50-1.63 (m, 4H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.27 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.47 (s 2H), 3.54 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 7H).

ESI-Mass; 409 (MH^+).

参考例 90 1-ベンジル-4-[3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]プロピル]ピペラジン

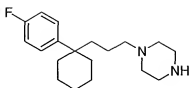


1-ベンジル-4-[3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1-オキソプロピル]ピペラジン (5.90 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下 80% 水素化リチウムアルミニウム (1.03 g) を加えた。1.5 時間加熱還流後、室温まで放冷し、氷冷下、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、さらに水を加えて不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶し、白色結晶の標題化合物 4.48 g (79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.06-1.15 (m, 2H), 1.28-1.58 (m, 12H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.14 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.20-2.54 (m, 8H), 3.47 (s 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 7H).

ESI-Mass; 395 (MH^+).

参考例 91 4-[3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]プロピル]

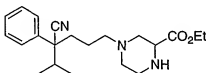
ル] ピペラジン

1-ベンジル-4-[3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]プロピル]ピペラジン(4.00g)をメタノール(100ml)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(0.4g)を加え、常温常圧にて6時間水素添加した。触媒を濾別後、減圧濃縮してオイルの標題化合物3.09g(定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.17 (m, 2H), 1.28-1.60 (m, 10H), 1.75 (bs, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.12 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.25 (bs, 4H), 2.82 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H).

ESI-Mass; 305 (MH^+).

参考例 9 2 エチル 4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-2-ピペラジincarボキシレート



エチル 1-ベンジル-4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-2-ピペラジincarボキシレート(857mg)をエタノール(15ml)に溶解し、10%Pd-C770mgを加えた。水素置換した後、撹拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、粗生成物として標題化合物639mg(93%)を得た。遊離体；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.08-1.16 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.29 (m, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.05-2.33 (m, 6H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H).

参考例 9 3 エチル 4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-ピペラジincarボキシレート



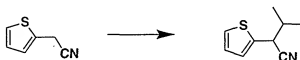
後記実施例 241 に準じて合成した、エチル 1-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート (977mg) をエタノール (15ml) に溶解し、10% Pd-C 210mg を加えた。水素置換した後、攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、粗生成物として標題化合物 752mg (100%) を得た。

遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.28 (m, 3H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.48-2.50 (m, 1H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H).

本発明にかかる化合物を製造するための製造中間体のうち、光学活性なものは、公知の製造法またはそれに準じた方法に従って製造できるほか、例えば以下の方法に従って製造することもできる。

参考例 94 3-メチル-2-(2-チエニル)ブタンニトリル



2-チオフェンアセトニトリル 47.6g (0.39mol)、2-プロモプロパン 57.0g (0.46mol) を DMSO 100ml に溶解させ、50% KOH 水溶液を滴下した。反応終了後、水を加え、トルエンにて抽出した。飽和食塩水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を減圧蒸留 (2-3mmHg: 132-137deg) に供し、標題化合物 46.4g (0.28mol, 72.7%) を無色オイルとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 3.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (dd, J=4.0Hz, 5.20Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.27 (dd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 1H)

参考例 95 エチル 4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキサノレ

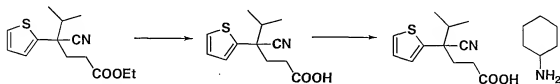
ート



カリウム *tert*-ブトキシド 1.49 g (13.3 mmol, cat.) を DMF 120 ml に溶解し、この溶液に 3-メチル-2-(2-チエニル)ブタンニトリル 43.9 g (0.27 mol) とエチルアクリレート 30.2 ml (0.28 mol) の混合液を室温下少しずつ加えた。(原料が残る場合は、エチルアクリレート及びカリウム *tert*-ブトキシドを追加した。) この間、発熱が続いた。反応終了後、飽和食塩水 100 ml, 飽和塩化アンモニウム水溶液 200 ml を順次加え、ヘキサン 500 ml で目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水 400 ml にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エステルの粗生成物 (エチル 4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキサノレート) 67.0 g を黄色オイルとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.01-2.19 (m, 3H), 2.41-2.58 (m, 2H), 4.01-4.15 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.1Hz 1H), 7.12 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H)

参考例 96 *d* 1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・シクロヘキシルアミン塩

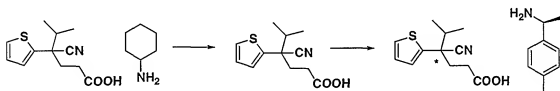


実施例いで得られた上記エステル体 67.0 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解させ、この溶液に 5N NaOH 200 ml, エタノール 50 ml を加え撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、目的物を含む水層をトルエン 200 ml \times 4 で洗浄した後、5N HCl 320 ml を加え、pH 1-2 へ調整したのちトルエン

750mlで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮することで粗カルボン酸として55.6g(黄色油状)を得た。このカルボン酸をトルエン150mlに溶解し、シクロヘキシルアミン22.5g(0.23mol)を加えた。析出した白色結晶をろ取し、55.6g(0.17mol)の標題化合物を得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 1H), 6.95 (dd, J=3.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H)

参考例 97 4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩



*d*1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・シクロヘキシルアミン塩55g(0.16mol)を5NHC1100ml、水500mlに懸濁し、トルエン300mlで抽出した。2NHC1、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮することで粗カルボン酸として38.7gを得た。この粗*d*1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド38.7gをトルエン120mlに溶解させた。このカルボン酸を含む溶液に(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン18.8g(0.14mol, 0.85eq)/トルエン40mlを加え、ここに予め調製しておいた標題化合物の結晶(6mg)を接種し、放冷放置した。析出したジアステレオマー塩(塩1)を濾取した。塩1をトルエン250mlに加熱溶解させ、攪拌下室温まで放冷した。析出したジアステレオマー塩(塩2:光学純度90.5% ee HPLC)を濾取し、標題化合物21.3g(57.2mmol, 35.1%)(光学純度90.5% ee)を得た。

(例2) *d* 1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド(96.6mmol)を上記の分割法に準じて、塩とし結晶化したのち、2回再結晶を繰り返し、標題化合物14.5g(38.9mmol、40.3%) (光学純度95% ee)を得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。また、HPLC分析の条件を以下に示すとともに、その分析結果(HPLCチャート)を図1に示した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.95-2.11 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.74 (brd-s, 3H), 6.95 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H)

HPLC分析条件

カラム: Daicel chemical industries, Ltd. CHIRALCEL OJ, 4.6 x 250mm

移動相: 20% (B)

(A) n-hexane/trifluoroacetic acid 混液 (1000:1)

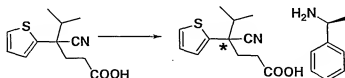
(B) n-hexane/isopropanol/trifluoroacetic acid混液 (500:500:1)

流速: 0.5ml/min

検出器: UV 231nm

保持時間: 15.5 min

参考例 98 4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-フェニルエチルアミン塩



参考例 97 に準じた方法に従い、*d* 1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド(168.8g)に対して、(S)-1-フェニルエチルアミン(67.4g)、トルエン(990ml)を用いても、光学活性な4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-フェニルエチルアミン塩(107.7g、39%) (白色結晶、光学純度96.9%

e e) を得ることができた。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 0.94 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.65 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.02 (ddd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J=14\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.18 (qq, $J=7\text{Hz}$, 7Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J=14\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 4.44 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=5\text{Hz}$, 3Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=3\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=5\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7.40–7.50 (m, 5H).

EI-Mass (m/z): 135, 177, 195, 273 (M^+)

融点: 136–144°C

HPLC分析条件

カラム: ダイセル工業、東京: CHIRALCEL OJ

移動相: 10% (B)

(A) *n*-ヘキサン/トリフルオロ酢酸 (1000:1)

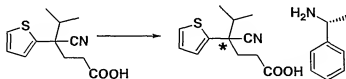
(B) *n*-ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸 (500:500:1)

流速: 0.5 ml/min

検出器: UV 231nm

保持時間: 26.2 min

参考例 99 4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド
ド・(R)-1-フェニルエチルアミン塩



(R)-1-フェニルエチルアミンと *d* 1-4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシドを用いて、参考例 98 の方法に準じて白色結晶として標題化合物を得た。

融点: 136–144度

HPLC分析条件

カラム: ダイセル工業、東京: CHIRALCEL OJ

移動相: 10% (B)

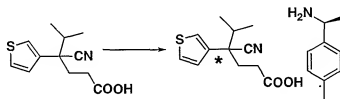
(A) *n*-ヘキサン/トリフルオロ酢酸 (1000:1)(B) *n*-ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸 (500:500:1)

流速: 0.5 ml/min

検出器: UV 231nm

保持時間: 19.9 min

参考例 100 4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックア
シド・(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩



参考例 96 と参考例 97 に準じて合成した、*d* 1-4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド (11.4 g) と (S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン (5.45 g) から、白色結晶として標題化合物 5.60 g (光学純度 86.7% ee) を得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。また、HPLC 分析の条件を以下に示すとともに、その分析結果 (HPLC チャート) を図 2 に示した。

遊離体: 4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 3H), 2.02-2.18 (m, 3H), 2.38-2.58 (m, 2H), 6.94 (dd, J=3.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.30 (dd, J=3.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=5.1Hz, 3.1Hz, 1H).

塩: 4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.80-2.10 (m, 3H), 2.27-2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 4.14 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.13 (brd, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (brd, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (dd, J=3.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=5.1Hz, 3.1Hz, 1H).

融点：140-143度

HPLC分析条件

カラム：ダイセル工業、東京：CHIRALCEL OJ

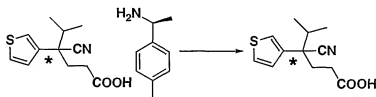
移動相：Hexane:IPA:TFA (900:100:1)

流速：0.5 ml/min

検出器：UV 235nm

保持時間：15.7 min

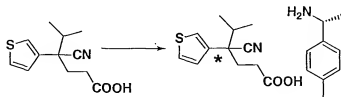
参考例101 光学活性4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノ
イックアシド



参考例97に準じた方法により、4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩(5.6 g)を塩酸水で処理することで、標題の遊離体(3.94 g)にすることが出来る。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。また、HPLC分析の条件を以下に示すとともに、その分析結果(HPLCチャート)を図2に示した。

¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 0.85 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 3H), 2.02-2.18 (m, 3H), 2.38-2.58 (m, 2H), 6.94 (dd, J=3.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.30 (dd, J=3.1Hz, 1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=5.1Hz, 3.1Hz, 1H).

参考例102 4-シアノ-4-(3-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(R)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩



(R)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミンとd1-4-シアノ-4-(3

ーチエニル)ー5ーメチルヘキサノイックアシドを用いて、実施例えの製造法に準じて白色結晶として標題化合物(35%、光学純度88.5%ee)を得た。

融点: 140-143度

HPLC分析条件

カラム: ダイセル工業、東京: CHIRALCEL OJ

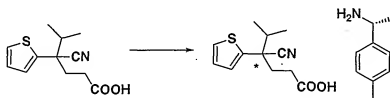
移動相: Hexane:IPA:TFA (900:100:1)

流速: 0.5 ml/min

検出器: UV 235nm

保持時間: 12.8 min

参考例103 4ーシアノー4ー(2ーチエニル)ー5ーメチルヘキサノイックアシド・(R)ー1ー(4ーメチルフェニル)エチルアミン塩



(R)ー1ー(4ーメチルフェニル)エチルアミンと *d*1ー4ーシアノー4ー(2ーチエニル)ー5ーメチルヘキサノイックアシドを用いて、参考例97の製造法に準じて標題化合物を製造した。HPLC分析の条件を以下に示すとともに、その分析結果(HPLCチャート)を図3に示した。

HPLC分析条件

カラム: Daicel chemical industries, Ltd. CHIRALCEL OJ, 4.6 x 250mm

移動相: 20% (B)

(A) n-hexane/trifluoroacetic acid 混液 (1000:1)

(B) n-hexane/isopropanol/trifluoroacetic acid 混液 (500:500:1)

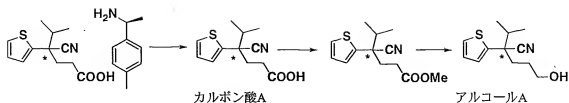
流速: 0.5ml/min

検出器: UV 231nm

保持時間: 12.8 min

参考例104 4ーシアノー4ー(2ーチエニル)ー5ーメチルヘキサノール(光

学活性体)



参考例 9 7 より得られた 4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシド・(S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン塩を参考例 9 7 に準じてカルボン酸遊離体に戻した。この 8.31 g (35.0 mmol) をテトラヒドロフラン 140 ml に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドをバスツールピベットで 3 滴加えた後、氷冷した。この反応溶液にオキサリルクロライド 3.51 ml (40.3 mmol) を滴下したのち、室温に戻し 1.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下濃縮したのち、テトラヒドロフラン 80 ml を加え、再度氷冷した。ここにメタノール 75 ml 及びトリエチルアミン 6.10 ml (43.8 mmol) を加え、室温に昇温し攪拌した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で粗精製してメチルエステル体 8.00 g (31.8 mmol, 90.9%) を得た。このエステル体 8.00 g (31.8 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、外温を -50 ~ -40 度に冷却した水素化リチウムアルミニウム 845 mg (22.3 mmol) の THF 懸濁液に滴下したのち 0.5 時間かけて外温を -20 度まで昇温した。反応終了後、再び冷却し、水 0.9 ml、5 N 水酸化ナトリウム 0.9 ml、水 2.70 ml を順次加えたのち、セライト濾過したのち、濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製して標題化合物 6.60 g (29.6 mmol, 93.1%) を無色オイルとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

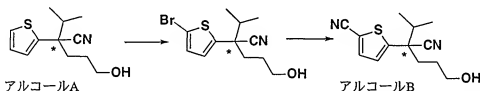
カルボン酸 A: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 2.01-2.23 (m, 3H), 2.47-2.58 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=3.6\text{ Hz}$, 5.2 Hz,

1H), 7.12 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.29 (dd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 1H)

カルボン酸Aより得られるメチルエステル体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.03-2.20 (m, 3H), 2.43-2.58 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 6.96 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.29 (dd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 1H)

アルコールA: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.08 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.27 (ddd, $J=4.4\text{Hz}$, 12.0Hz, 13.2Hz, 1H), 3.63 (brd-s, 2H), 6.96 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

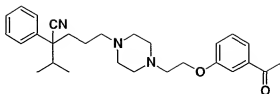
参考例105 4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキサノール (光学活性体)



参考例 104 より得られたアルコール A を出発物質とし、実施例 80 に準じて、ブロモ化反応、次いでシアノ化反応を行った。すなわち、ブロモ化反応により、光学活性な 4-シアノ-4-(5-ブロモ-2-チエニル)-5-メチルヘキサノールを合成し、これを精製することなく、シアノ化反応を行い、標題化合物を収率 77.9% で得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, J=6.59Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H), 2.32 (ddd, J=4.40Hz, 12.4Hz, 13.2Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 7.16 (d, J=3.60Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.60Hz, 1H)

実施例 1 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[2-(3-アセチルフェノキシ)エチル]ピペラジン



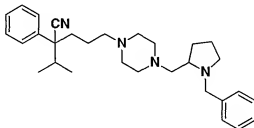
特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 86-5) の方法に準じて、標題化合物を合成した (61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H).

更に、この遊離体の特願平 11-206862 号公報記載の実施例 20 の方法に準じて処理し、標題化合物の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 448 (MH^+).

実施例 2 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(1-ベンジル-2-ピロリジン)メチル]ピペラジン



1-ベンジル-2-ピロリジンメタノール (83mg) をアセトニトリル (3ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (0.18ml) と塩化メシル (0.037ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン (124mg) のアセトニトリル (3ml) 溶液を加えた。3 時間加熱還流した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ

ル系)にて精製し、淡黄色油状の標題化合物(58mg、29%)を得た。更に、当該遊離体を常法にて塩酸塩とし標題化合物の塩酸塩を得た。

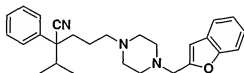
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.73 (m, 4H), 1.83-2.00 (m, 3H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.20-2.64 (m, 13H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.39 (m, 10H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 459 (MH^+).

実施例3 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンゾフランニル)メチル]ピペラジン



1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン(0.19g)を1,2-ジクロロエタン(6ml)に溶解し、ベンゾフラン-2-カルボアルデヒド(0.11g)、酢酸(0.095ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄色油状の標題化合物(0.28g、定量的)を得た。更に、当該遊離体を常法にて塩酸塩とし標題化合物の塩酸塩を得た。

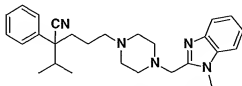
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.27 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.38 (bs, 4H), 2.52 (bs, 4H), 3.66 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.44-7.53 (m, 2H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 416 (MH⁺).

実施例 4 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(1-
-メチル-2-ベンズイミダゾリル)メチル]ピペラジン



実施例 3 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (86%)。更に、当該遊離体を常法にて塩酸塩とした。

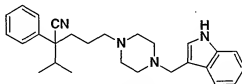
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.90 (dt, J=4.4Hz, J=12.4Hz, 1H), 2.05-2.38 (m, 8H), 2.50 (bs, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.21-7.40 (m, 8H), 7.71-7.75 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 430 (MH⁺).

実施例 5 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(3-
-インドリル)メチル]ピペラジン



実施例 3 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (76%)。更に、常法にて標題化合物の塩酸塩を得た。

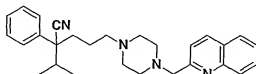
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.18 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.86 (dt, J = 4.4Hz, J = 12.4Hz, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.33 (bs, 4H), 2.49 (bs, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.23-7.48 (m, 5H), 7.70 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.25-8.40 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 415 (MH⁺).

実施例 6 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-キノリニル)メチル]ピペラジン



実施例 3 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (62%)。更に、常法にて標題化合物の塩酸塩を得た。

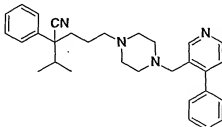
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 4.4Hz, J = 12Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.38 (bs, 4H), 2.54 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4Hz, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 427 (MH⁺).

実施例 7 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(4-フェニル-3-ピリジル)メチル]ピペラジン



実施例 3 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (47%)。更に、常法にて標題化合物の塩酸塩を得た。

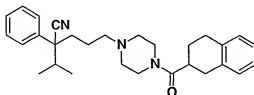
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.18 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.06-2.34 (m, 8H), 2.34 (bs, 4H), 3.39 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.46 (m, 10H), 8.52 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 453 (MH^+).

実施例 8 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフソイル)ピペラジン



1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン (150 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71 mg) と 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレン酸 (93 mg) を加え、さらにジシクロヘキシルカルボジイミド (120 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加えた。室温にて一晩攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液中に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸を少量加えて攪拌した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (220 mg, 9.4%) を得た。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

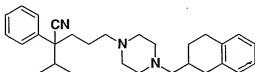
遊離体;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.20 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 3H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 6H), 2.75-2.94 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.68 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 5H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 444 (MH⁺).

実施例 9 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) メチル] ピペラジン



1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフソイル) ピペリジン (150mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、氷冷下 1.0M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 (1.35ml) を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、減圧濃縮し、メタノール (5ml) と 2N 塩酸 (5ml) を加え、80℃にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (72mg, 50%) を得た。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

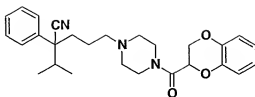
遊離体;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.20 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 4.4Hz, J = 12Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.25-2.48 (m, 7H), 2.77-2.92 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.26-7.48 (m, 5H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 430 (MH⁺).

実施例 10 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-[2-(1, 4-ベンゾジオキサノイル)] ピペラジン



実施例 8 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た（86％）。更に、常法にて当該遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

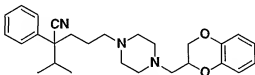
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 4.4Hz, J = 12Hz, 1H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 6H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 8Hz, J = 12Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 2.8Hz, J = 12Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 2.8Hz, J = 8Hz, 1H), 6.83-6.91 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 5H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 448 (MH⁺).

実施例 11 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[2-(1,4-ベンゾジ옥サニル)メチル]ピペラジン



実施例 9 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た（56％）。更に、常法にて当該遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

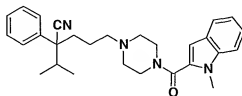
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 4.4Hz, J = 12.8Hz, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.36 (bs, 4H), 2.52 (bs, 4H), 2.61 (ddd, J = 5.6Hz, J = 13.2Hz, J = 40.4Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 7.6Hz, J = 11.6Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 4H), 7.26-7.39 (m, 5H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 434 (MH⁺).

実施例 12 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[(1-メチル-2-インドロイル)ピペラジン]



実施例 8 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (82%)。常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

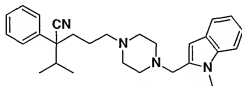
遊離体;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 6H), 3.72 (bs, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 7H), 7.61 (d, J = 8Hz, 1H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 443 (MH⁺).

実施例 13 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[(1-メチル-2-インドール)メチル]ピペラジン]



実施例 9 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (40%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

遊離体;

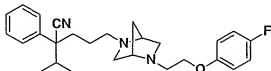
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 4.4Hz, J = 12Hz, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.21-2.37 (m, 6H), 2.44 (bs, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.54

(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H).

塩酸塩;

ESI-Mass: 429 (MH^+).

実施例 14 2-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-5-
[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2,5-ジアザビシクロ[2,2,
1]ヘプタン



2-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-5-ベンジル-
2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプタン (37mg) をメタノール (5m
l) に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 (10mg) を加え、室温常圧にて8
時間水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して淡黄色油状残渣 (29mg)
を得た。この残渣を *N,N*-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、トリエチ
ルアミン (0.027ml) と 2-(4-フルオロフェノキシ)エチルプロミド (2
5mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加えた。50℃にて一
晩撹拌した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄
した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、
淡黄色油状の標題化合物 (20mg、48%) を得た。更に、常法にて当該遊離体
(標題化合物) の塩酸塩を得た。

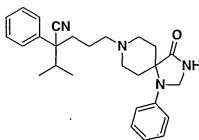
遊離体;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.20 (d,
 $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.95 (dt, $J = 4.4\text{Hz}$,
 $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.11 (qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.32-2.40 (m,
1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.63-2.81 (m, 3H), 2.91 (dqui, $J = 6\text{Hz}$, $J = 40.4\text{Hz}$,
2H), 3.21 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.92-7.00
(m, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 436 (MH⁺).

実施例 15 8-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン



4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキサノール (120 mg) をアセトニトリル (6 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (0.23 ml) と塩化メシル (0.051 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌した後1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン (140 mg) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加えた。2.5時間加熱還流した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (61 mg, 26%) を得た。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

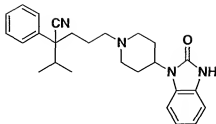
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.55-1.73 (m, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.60-2.90 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 6.85 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=8Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.62 (bs, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 431 (MH⁺).

実施例 16 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジン



実施例 15 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た（23%）。更に、常法にて当該遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

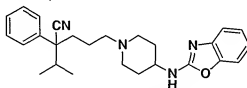
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.11-1.34 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 3H), 2.30-2.52 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 4H), 10.12-10.30 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass；417 (MH⁺).

実施例 17 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンズオキサゾリル)アミノ]ピペリジン



実施例 15 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た（30%）。更に、常法にて当該遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

遊離体；

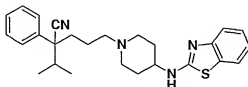
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.19 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.47-1.62 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 4.4Hz, J = 13.6Hz, 1H), 2.00 (bt, J = 12.4Hz, 1H), 2.04-2.20 (m, 4H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.72 (bt, J = 11.6Hz, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.40

(m, 5H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 417 (MH⁺).

実施例 18 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノピペリジン



実施例 15 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (52%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

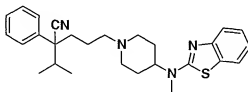
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.77 (bs, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 4H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.70 (bt, J = 12.4Hz, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 5.24 (bd, J = 6.8Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 2H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 433 (MH⁺).

実施例 19 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンゾチアゾリル)(メチル)アミノ]ピペリジン



実施例 15 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (30%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

遊離体；

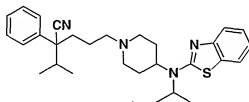
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.21 (d,

$J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.51-1.64 (m, 1H), 1.74-2.20 (m, 9H), 2.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.51-7.59 (m, 2H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 447 (MH^+).

実施例 20 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンゾチアゾリル)(2-プロピル)アミノ]ピペリジン



実施例 18 にて合成した 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]ピペリジン (50 mg) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (7 mg) を加えた。50℃にて1時間攪拌した後2-プロモプロパン (0.012 ml) を加えた。さらに50℃にて一晩攪拌した後2-プロモプロパン (0.012 ml) を追加した。さらに50℃にて6時間攪拌した後60%水素化ナトリウム (7 mg) を追加した。さらに50℃にて一晩攪拌した後室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、水さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (31 mg, 57%) を得た。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

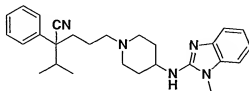
遊離体;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.69-2.34 (m, 13H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 475 (MH⁺).

実施例 2 1 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)アミノ]ピペリジン



実施例 1 5 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (12%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

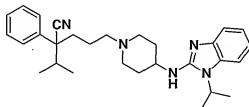
遊離体;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.42-1.61 (m, 3H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.98-2.20 (m, 6H), 2.27 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.86-4.01 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.6Hz, 1H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 430 (MH⁺).

実施例 2 2 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[[1-(2-プロピル)-2-ベンズイミダゾリル]アミノ]ピペリジン



実施例 1 5 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (54%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

遊離体;

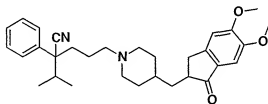
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.40-1.55 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.85-1.93 (m, 2H),

2.02-2.20 (m, 5H), 2.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 3.85-4.00 (m, 2H), 4.33 (qui, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.46-7.48 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 458 (MH^+).

実施例 23 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



実施例 15 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (30%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

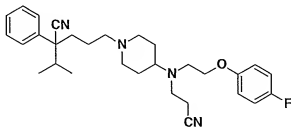
遊離体；

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08-1.36 (m, 4H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38-1.95 (m, 8H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 4H), 3.22 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 489 (MH^+).

実施例 24 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル](2-シアノエチル)アミノ]ピペ
リジン



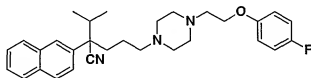
後記実施例 3 5 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (21%)。更に、常法にて当該遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.42-1.61 (m, 3H), 1.66-1.80 (m, 3H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.44 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.78-2.94 (m, 6H), 3.92 (t, J = 6Hz, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H).

塩酸塩;

ESI-Mass; 491 (M⁺).

実施例 25 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-ナフチル)ヘキシル] - 4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)ピペラジン



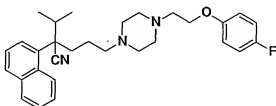
4-シアノ-5-メチル-4-(2-ナフチル)ヘキサメール 310mg (1.16mmol) をアセトニトリル 5ml に溶解し、トリエチルアミン 190μl (1.36mmol)、メシルクロライド 105μl (1.36mmol) を加えた。メシル化終了後、ヨウ化ナトリウム 1.11g (7.38mmol)、炭酸カリウム 255mg (1.85mmol)、1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン 414mg (1.85mmol)、ジメチルフォルムアミド 5ml、水 1ml を加え、60℃ に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル (酢酸エチル/ヘキサン = 2/3 で溶出) に供し、標題化合物 384mg (0.81mmol, 69.9%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.18-2.60 (m, 12H), 2.75 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.91-6.97 (m,

2H), 7.36 (dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.94 (brd-s, 1H)

ESI-MS : 474 (M+H)⁺

実施例 26 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (1-ナフチル) ヘキシル] -
4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] ピペラジン

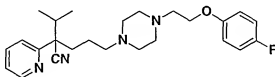


実施例 25 の方法に準じて、標題化合物を無色油状物 (収率 57.8%) として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.70-0.90 (m, 3H), 0.95-1.10 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.10-2.56 (m, 10H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.78-7.92 (m, 3H), 8.22-8.31 (brd-s, 1H)

ESI-MS : 474 (M+H)⁺

実施例 27 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (2-ピリジル) ヘキシル] -
4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] ピペラジン



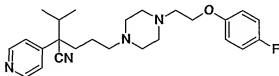
実施例 25 の方法に準じて合成した 4-シアノ-5-メチル-4- (2-ピリジル) ヘキサメールを、定法である SO₃-ピリジンにて酸化し、得られた粗アルデヒド体を後記実施例 42 の方法に準じて還元的アミノ化反応に供し、無色油状物の標題化合物 (収率 69.1%) を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.74 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.90-1.10 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 2H),

2.24-2.74 (m, 10H), 2.81 (t, J = 5.4Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.4Hz, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 1.2Hz, 4.8Hz, 8.0Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 1.2Hz, 8.0Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 2.0Hz, 8.0Hz, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H)

ESI-MS : 425 (M+H)⁺

実施例 28 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(4-ピリジル)ヘキシル] - 4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)ピペラジン

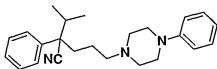


実施例 25 の方法に準じて、標題化合物を黄色油状物として得た (収率 70%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.26-2.75 (m, 10H), 2.82 (t, J = 5.4Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.4Hz, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.6Hz, 4.4Hz, 2H), 8.63 (dd, J = 1.6Hz, 4.4Hz, 2H)

ESI-MS : 425 (M+H)⁺

実施例 29 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル] - 4-フェニルピペラジン



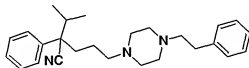
4-シアノ-5-メチル-5-フェニルヘキシルヨード 100mg (0.30 mmol) をアセトニトリル 2ml に溶解し、炭酸カリウム 55mg (0.36 mmol) 及びフェニルピペラジン 60mg (0.36 mmol) を加え、60℃ に加熱した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 20g (酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) に供し、標題化合物 137mg (定量的) を無色シロップとして得た。標題化合物の物理化

学データは以下の如くである。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.26 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 4H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 3H)

ESI-MS : 362 (M+H)⁺

実施例 30 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン

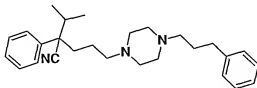


1-(2-フェニルエチル)ピペラジンをを用い、実施例 29 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 100% ; 無色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.24-2.60 (m, 12H), 2.74-2.82 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 4H)

ESI-MS : 390 (M+H)⁺

実施例 31 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン



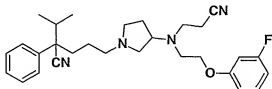
1-(3-フェニルプロピル)ピペラジンをを用いて実施例 29 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 100% ; 無色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 12H), 2.61 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.31 (m,

3H), 7.34-7.37 (m, 4H)

ESI-MS : 404 (M+H)⁺

実施例 32 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3- [N-(2-シアノエチル) -N-{2-(3-フルオロフェノキシ) エチル} アミノ] ピロリジン

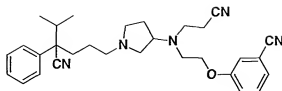


1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3- [N-(2-シアノエチル) アミノ] ピロリジン 250 mg (0.74 mmol) をジクロロメタン 7 ml に溶解し、別途合成した 3-フルオロフェノキシアセトアルデヒド 171 mg (1.11 mmol)、酢酸 0.08 ml (1.48 mmol)、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド 235 mg (1.11 mmol) を順次加えた。反応終了後、2 N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 25 g (酢酸エチル/ヘキサン=1/3) に供し、標題化合物 290 mg (0.61 mmol、82.2%) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.25 (m, H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.47-1.80 (m, 2H), 1.85-2.28 (m, 4H), 2.29-2.70 (m, 6H), 2.48 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.90-3.25 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 1H), 3.98 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.63-6.90 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

ESI-MS: 477 (M+H)⁺

実施例 33 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -3- [N-(2-シアノエチル) -N-{2-(3-シアノフェノキシ) エチル} アミノ] ピロリジン

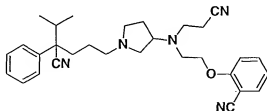


1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジン250mg (0.74mmol)をジクロルメタン7mlに溶解し、別途、3-フルオロフェノキシアセトアルデヒドの製造と同様にして合成した3-シアノフェノキシアセトアルデヒド179mg (1.11mmol)、酢酸0.08ml (1.48mmol)、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド235mg (1.11mmol)を順次加えた。反応終了後、2N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル25g (酢酸エチル/ヘキサン=1/3)に供し、標題化合物318mg (0.66mmol, 88.9%)を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.47-1.80 (m, 2H), 1.85-2.28 (m, 4H), 2.29-2.72 (m, 6H), 2.48 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.42-3.55 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.6Hz, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 7H)

ESI-MS : 484 (M+H)⁺

実施例34 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)-N-{2-(2-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン



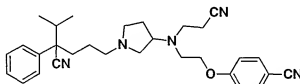
1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジン263mg (0.78mmol)をジクロル

メタン7mlに溶解し、別途合成した3-シアノフェノキシアセトアルデヒド251mg (1.56mmol)、酢酸0.09ml (1.56mmol)、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド247mg (1.17mmol)を順次加えた。反応終了後、2N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル25g (酢酸エチル/ヘキサン=1/3)に供し、標題化合物311mg (0.64mmol、82.4%)を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.25 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.45-1.80 (m, 2H), 1.85-2.16 (m, 3H), 2.16-2.70 (m, 7H), 2.54 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.12 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.11 (t, J = 6.8Hz, 2H), 6.40-7.04 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.50-7.58 (m, 2H)

ESI-MS: 484 (M+H)⁺

実施例35 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)-N-{2-(4-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン



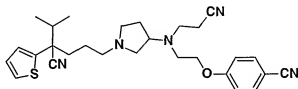
4-シアノ-5-メチル-5-フェニルヘキシルヘキサメール217mg (1.00mmol)をアセトニトリル5.00mlに溶解し0度に冷却した。この溶液にトリエチルアミン320μl (2.30eq)、メシルクロライド85μl (1.10eq)を加えた後、室温まで昇温した。15分後、ヨウ化ナトリウム450mg (3.00eq)、3-[N-(2-シアノエチル)-N-{2-(4-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン370mg (1.30mmol)を加え、60℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NH

シリカゲル 37 g (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に供し、標題化合物 316 mg (0.65 mmol, 65%) を淡黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 1H), 1.98-2.17 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.30-2.73 (m, 6H), 2.48 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.07 (m, 4H), 3.43-3.56 (m, 1H), 4.04 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.59 (d, J = 9.2Hz, 2H)

ESI-MS : 484 (M+H)⁺

実施例 36 1- [((4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル))ヘキシル) -3- [N-(2-シアノエチル)-N-{2-(4-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン

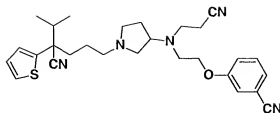


4-シアノ-5-メチル-5-(2-チエニル)ヘキサメールを用い、実施例 35 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 38%; pale yellow syrup)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.25-1.40 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 3H), 2.18-2.78 (m, 7H), 2.48 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.44-3.58 (m, 1H), 4.05 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.92-6.98 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8Hz, 2H)

ESI-MS : 490 (M+H)⁺

実施例 37 1- [((4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル))ヘキシル) -3- [N-(2-シアノエチル)-N-{2-(3-シアノフェノキシ)エチル}アミノ]ピロリジン

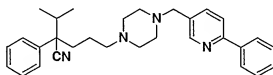


4-シアノ-5-メチル-5-(2-チエニル)ヘキサメール及び3-シアノフェノキシアセトアルデヒドを用いて、実施例35の方法に準じて標題化合物を合成した(収率98%; pale yellow syrup)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 1H), 1.58-1.90 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.32-2.80 (m, 6H), 2.49 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.47-3.62 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 5.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.8Hz, 9.0Hz, 1H)

ESI-MS : 490 (M+H)⁺

実施例38 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(6-フェニルピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン



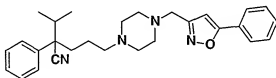
(6-フェニルピリジン-3-イル)メタノール(185mg、1.00mmol)、トリエチルアミン0.29mlをアセトニトリル5mlに溶解し、メタンスルホニルクロライド85.1μl(1.10mmol)を滴下した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーにて確認した後、反応溶液に室温下1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン340mg(1.19mmol)を加え、次いで、ヨウ化ナトリウム899mg、ジメチルフォルムアミド5ml、水1mlを加えた。その後、80℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル50g(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に供し、標題化合物300mg

g (0.66mmol, 66.3%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.26 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.23-2.60 (m, 10H), 3.54 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.58 (brd-s, 1H)

ESI-MS: 453 (M+H)⁺

実施例 39 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピペラジン



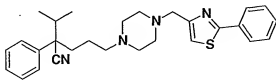
(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メタノール(61.3mg, 0.35mmol)、トリエチルアミン0.10mlをアセトニトリル3mlに溶解し、メタンソルホニルクロライド27.1μl(0.35mmol)を滴下した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーにて確認した後、反応溶液に室温下1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン100mg(0.35mmol)を加え、次いで、ヨウ化ナトリウム262mg、ジメチルフォルムアミド2mlを加えた。その後、70℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル15g(酢酸エチル/ヘキサン=2/3)に供し、標題化合物45mg(0.10mmol, 29.0%)を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.26 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.25-2.70 (m, 10H), 3.63 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H)

ESI-MS: 443 (M+H)⁺

実施例 40 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-

[(2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル]ピペラジン

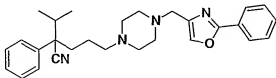


(2-フェニルチアゾール-4-イル)メタノール (66.9 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン 0.10 ml をアセトニトリル 3 ml に溶解し、メタンスルホンクロライド 27.1 μ l (0.35 mmol) を滴下した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーにて確認した後、反応溶液に室温下 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン 100 mg (0.35 mmol) を加え、次いで、ヨウ化ナトリウム 262 mg、ジメチルフォルムアミド 2 ml、アセトニトリル 2 ml を加えた。その後、70℃ に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 15 g (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) に供し、標題化合物 63 mg (0.14 mmol, 40.0%) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.23-2.80 (m, 10H), 3.74 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.91-7.95 (m, 2H)

ESI-MS : 459 (M+H)⁺

実施例 41 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(2-フェニルオキサゾール-4-イル)メチル]ピペラジン



(2-フェニルオキサゾール-4-イル)メタノール (61.3 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン 0.10 ml をアセトニトリル 3 ml に溶解し、メタンスルホンクロライド 27.1 μ l (0.35 mmol) を滴下した。原料の消失

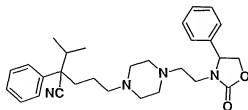
を薄層クロマトグラフィーにて確認した後、反応溶液に室温下 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン 100mg (0.35mmol) を加え、次いで、ヨウ化ナトリウム 262mg、ジメチルフォルムアミド 2ml を加えた。その後、70℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 15g (酢酸エチル/ヘキサン=2/3) に供し、標題化合物 41mg (0.09mmol, 26.5%) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.26-2.74 (m, 10H), 3.54 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H)

ESI-MS : 443 (M+H)⁺

なお、前記実施例ににおいて、(6-フェニルピリジン-3-イル)メタノールおよび(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メタノールは、Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410に記載の方法に準じて合成し、(2-フェニルオキサゾール-4-イル)メタノールはOrg. Chem. 1996, 61, 6496-6497に記載の方法に準じて合成し、(2-フェニルチアゾール-4-イル)メタノールはBull. Chem. Soc. Jpn, 71, 1391-1396 (1998)に記載の方法に準じて合成した。

実施例 4 2 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
[2-(4-フェニル-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)エチル]ピペラジン



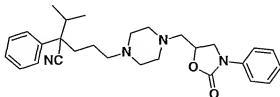
2-(4-フェニル-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)アセトアルデヒドジメチルアセタールをアセトン 5ml、2.5N塩酸 6mLに溶解しに加熱した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム

ムにて乾燥し、減圧下濃縮し 2-(4-フェニル-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)アセトアルデヒドの粗生成物 300mg を得た。この粗生成物は精製することなく以下の反応に供した。即ち、2-(4-フェニル-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)アセトアルデヒドをジクロルタン 5ml に溶解し、上記の 2-(4-フェニル-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)アセトアルデヒド 300mg (1.46mmol)、酢酸 0.11ml (2.00mmol)、ソジウムトリアセトキシポロヒドリド 318mg (1.50mmol) を順次加えた。反応終了後、2N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 50g (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に供し、標題化合物 447mg (0.94mmol, 94.2%) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.20-2.52 (m, 12H), 2.84 (dt, J = 6.4Hz, 14.4Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 6.4Hz, 14.4Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 7.6Hz, 8.8Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 8H)

ESI-MS : 475 (M+H)⁺

実施例 43 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(3-フェニル-2-オキソ-5-オキサゾリジニル)メチル]ピペラジン



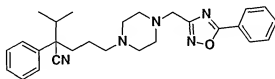
J. Med. Chem. 989, 2, 673-1681に記載の方法に準じて、5-(ヒドロキシメチル)-3-フェニル-2-オキソオキサゾリジン合成した。かかる 5-(ヒドロキシメチル)-3-フェニル-2-オキソオキサゾリジン (193mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン 0.29ml をアセトニトリル 5ml に溶解し、メ

タンスルホニクロライド 85.1 μ l (1.10 mmol) を滴下した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーにて確認した後、反応溶液に室温下 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン 340 mg (1.19 mmol) を加え、次いで、ヨウ化ナトリウム 899 mg、ジメチルフォルムアミド 5 ml、水 1 ml を加えた。その後、60℃に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 50 g (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) に供し、標題化合物 110 mg (0.24 mmol, 23.9%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.22-2.80 (m, 12H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.06 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.51-7.56 (m, 2H)

ESI-MS; 461 (M+H)⁺

実施例 44 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピペラジン



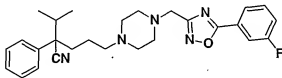
ベンズアミドオキシム 95.3 mg (0.70 mmol)、モレキュラーシーブ 4 A (400 mg) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、ソジウムヒドリド 32 mg (0.8 mmol)、更に 20 mg を加え 60℃に加熱した。10 分後、1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン 500 mg (1.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 3 ml を加え加熱還流した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗

生成物を得た。この粗生成物をプレパラチブクロマトグラフィー（酢酸エチル 10%）に供し、更に、Cromatorex NHシリカゲル 25 g（酢酸エチル／ヘキサン＝3／5）に供し、標題化合物 127 mg（0.29 mmol, 40.9%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.04-1.20 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.31-2.50 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.45-7.51 (m, 3H), 8.06-8.10 (m, 2H)

ESI-MS 444 (M+H)⁺

実施例 45 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [(5-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル] ピペラジン

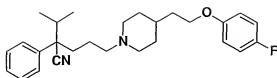


3-フルオロベンズアミドオキシムを用いて、実施例 44 における 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [(5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル] ピペラジンの製造法に準じて標題化合物を合成した（収率 26% ; pale yellow syrup）。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.20-2.54 (m, 6H), 2.55-2.76 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H)

ESI-MS : 462 (M+H)⁺

実施例 46 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [2-(4-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジン

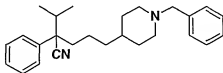


4-シアノ-5-メチル-5-フェニルヘキシルヨージド 100 mg (0.30 mmol) をアセトニトリル 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 55 mg (0.36 mmol) 及び 4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン 80 mg (0.36 mmol) を加え、60℃に加熱した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 40 g (酢酸エチル/ヘキサン=1/5) に供し、標題化合物 120 mg (0.28 mmol, 94.7%) を無色シロップとして得た。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.24 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.42-1.80 (m, 7H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.8Hz, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H)

ESI-MS : 423 (M+H)⁺

実施例 47 1-ベンジル-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン

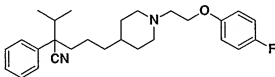


3-メチル-2-フェニルペンタンニトリル 2.39 g (15.0 mmol) を DMF 70 ml に溶解し、ソジウムヒドリド 600 mg (60% wt, 15 mmol) を加え、60℃に加熱した。30分後、室温の戻し、DMF 10 ml に溶解した 1-ベンジル-4-メタンсульホニルオキシピロピペリジン 2.90 g (9.31 mmol) を加え、再び加熱した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得

た。この粗生成物をシリカゲル100g（酢酸エチル／ヘキサン＝1／100～1／0）に供し、標題化合物2.57g（6.86mmol、73.7%）を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.85-0.98 (m, 1H), 1.06-1.26 (m, 6H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 10H)

実施例48 1-〔2-（4-フルオロフェノキシ）エチル〕-4-〔（4-シアノー-5-メチル-4-フェニル）ヘキシル〕ピペリジン



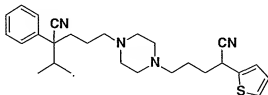
4-〔（4-シアノー-5-メチル-4-フェニル）ヘキシル〕ピペリジン200mg（0.70mmol）をアセトニトリル5mlに溶解し、炭酸カリウム69mg（0.50mmol）及び4-フルオロフェノキシエチルブロミド110mg（0.50mmol）を加え、60℃に加熱した。反応終了後、酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物をCromatorex NHシリカゲル40g（酢酸エチル／ヘキサン＝1／7）に供し、標題化合物160mg（0.38mmol、76.0%）を無色シロップとして得た。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.85-0.98 (m, 1H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.30-1.43 (m, 1H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H)

ESI-MS : 423 (M+H)⁺

実施例49 1-〔（4-シアノー-5-メチル-4-フェニル）ヘキシル〕-4-

[3-シアノ-3-(2-チエニル)プロピル]ピペラジン



3-シアノ-3-(2-チエニル)プロパノール (114mg) と 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペラジン (90mg) (特願平 10-280103号公報、化86参照) とから、黄色油状の標題化合物の遊離体を得た (63mg、22%)。

遊離体；

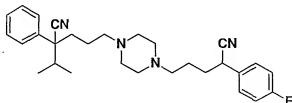
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 10H), 4.10-4.15 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H).

更に、常法により上記遊離体 (標題化合物) 63mg を処理し、塩酸塩 60mg を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 449 (MH⁺).

実施例 50 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-[(4-シアノ-4-(4'-フルオロフェニル) ブチル) ピペラジン



2-[(3-シアノ-3-フェニル) プロピル] -1, 3-ジオキサソラン (1.77g) を 2N HCl (15mL)、テトラヒドロフラン (15mL) の溶液に溶解した。室温にて 13 時間攪拌後、2N NaOH (15mL)、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム

で乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣（５－オキソ－２－フェニルプロパンニトリル）のうち 99 mg と 1－〔（４－シアノ－５－メチル－４－フェニル）ヘキシル〕ピペラジン（99 mg）、酢酸（0.1 mL）をジクロロメタン（3.5 mL）に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（147 mg）を加えた。室温にて 18 時間 30 分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和後、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）にて精製して、標題化合物を得た（136 mg, 88%；収率は、1－〔（４－シアノ－５－メチル－４－フェニル）ヘキシル〕ピペラジンを基に換算した）。

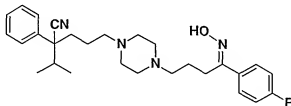
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 12H), 3.80-3.88 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 9H).

更に、常法により上記遊離体（標題化合物）136 mg を処理することにより塩酸塩 141 mg を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 461 (M⁺).

実施例 51 1－〔（４－シアノ－５－メチル－４－フェニル）ヘキシル〕－４－〔４－ヒドロキシム－４－（４’－フルオロフェニル）ブチル〕ピペラジン



1－〔（４－シアノ－５－メチル－４－フェニル）ヘキシル〕ピペラジン（100 mg）、４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノン（91 mg）、トリエチルアミン（0.1 mL）の溶解したアセトニトリル溶液（10 mL）を還流条件にて攪拌した。6 時間後室温に戻し、水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧

下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル系）にて精製して、前駆体 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オン]ピペラジンを得た（56mg）。この内27mgをエタノール（2mL）に溶解し、塩化ヒドロキシアニモニウム（8.3mg）、酢酸ナトリウム（9.8mg）を加えて還流条件下攪拌した。2時間後室温に戻し、水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル系）にて精製して、無色油状の標題化合物を得た（17mg）。

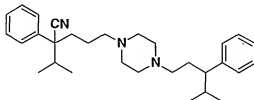
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.22-2.55 (m, 12H), 2.72-2.78 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H)。

更に、常法により上記遊離体（標題化合物）17mgを処理することにより塩酸塩14mgを得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 465 (M⁺)。

実施例 52 1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[4-メチル-3-フェニルペンタン]ピペラジン



実施例 49 の方法に準じて、淡黄色油状の標題化合物を得た（85mg、60%）を得た。

遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.71 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.03-1.16 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.46-1.60

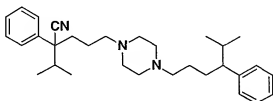
(m, 3H), 1.70-2.16 (m, 6H), 2.18-2.42 (m, 10H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.33-7.36 (m, 4H).

更に、この遊離体を実施例1の方法と同様に処理して、標題化合物の塩酸塩 (80 mg) を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 446 (M H⁺).

実施例53 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[4-メチル-3-フェニル-ヘキサン]ピペラジン



特願平11-206862号公報に記載の実施例1の方法に準じて、標題化合物 (150 mg、収率94%) を得た。

遊離体；

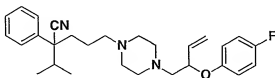
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.69 (d, J = 6.86Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.03-1.16 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18-1.28 (m, 2H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.05-2.14 (m, 3H), 2.14-2.44 (m, 10H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例1の方法と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 460 (M H⁺).

実施例54 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)ブチ-3-イル]ピペラジン



特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 104 の方法に準じて、淡黄色油状の標題化合物を得た (183 mg、38%) を得た。

遊離体；

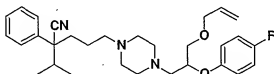
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.48-2.64 (m, 5H), 2.75 (dd, $J = 7.7\text{Hz}$, 13.4Hz, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.25 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 5.85 (ddd, $J = 5.8\text{Hz}$, 10.6Hz, 17.4Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 の方法と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 450 (M^+).

実施例 55 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [3-アリロキシ-2-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] ピペラジン



特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 104 の方法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (67 mg、62%) を得た。

遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.66 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 4.4\text{Hz}$, 12.4Hz, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 6H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 5.16 (brd, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 5.24 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 17.2Hz, 1H), 5.81-5.92 (m, 1H), 6.80-6.97 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H).

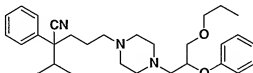
更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 の方法と同様に処理して、塩酸塩を

得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 494 (M⁺).

実施例 56 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-
[3-(*n*-プロパノキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] ピペラ
ジン



水素雰囲気下室温にて、1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-[3-アリロキシ-2-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] ピペラジン (85mg) をエタノール (3.5mL) に溶解し、そこに 10%パラジウム・カーボン (10mg) を加え攪拌した。3時間20分後、パラジウム・カーボンを濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 (34mg, 40%) を得た。

遊離体；

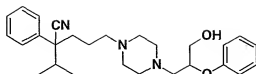
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.88 (dt, J = 2.7Hz, 7.2Hz, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.20-2.60 (m, 9H), 2.66-2.78 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.61 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.81-6.98 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 496 (M⁺).

実施例 57 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-
[3-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] ピペラジン

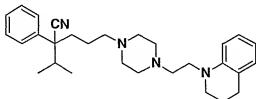


1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[3-アリロキシ-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペラジン(125mg)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(14.4mg)、次にヨウ素(64mg)/テトラヒドロフラン(2mL)を加えた。1時間撹拌後、酢酸エチル、水を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、淡黄色油状の標題化合物(70mg, 61%)を得た。この遊離体(標題化合物)を実施例1の方法と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩;

ESI-Mass; 436 (M⁺).

実施例58 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリル)エチル]ピペラジン



特願平11-206862号公報に記載の実施例89の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンより標題化合物を得た(34%)。

遊離体;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.24-2.56 (m, 11H), 2.73 (brt, J = 6.4Hz, 2H), 3.29 (brt, J = 5.6Hz, 3H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.39 (brt, J = 7.8Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 6.52-6.59 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.38

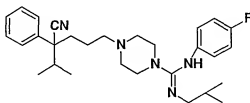
(m, 4H).

更に、この遊離体（標題化合物）を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 445 (M H⁺).

実施例 59 4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -N-(4-フルオロフェニル) -N'-(2-メチルプロピル) -1 (2H) -ピラジンカルボキシイミダミド



窒素雰囲気下氷浴にて、1-(フルオロフェニル)-3-イソブチルウレア (300 mg)、トリフェニルホスフィン (561 mg)、トリエチルアミン (0.3 mL) を加えたジクロロメタン (10 mL) 溶液に、四臭化炭素 (948 mg) の溶けたジクロロメタン (4 mL) 溶液を加えた。45 分後室温に戻し、水、ジクロロメタンを加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で素早く精製し、無色油状の中間体カルボジイミドを得た。このカルボジイミドと 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペラジンを 2-プロパノール (10 mL) に溶解し還流条件下攪拌した。2 時間後溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、無色固体の標題化合物 (174 mg、25%；2 ステップ) を得た。

遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.88-0.91 (m, 6H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 4H), 2.79 (brd, J = 6.8Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 6.0Hz, 6.8Hz, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 4.82-4.91 (m, 1H),

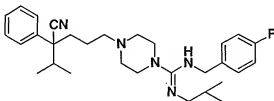
6.52-6.58 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 3H).

更に、この遊離体（標題化合物）を実施例 1 の方法と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass；478 (M H⁺).

実施例 60 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-N-(4-フルオロベンジル)-N'-(2-メチルプロピル)-1(2H)-ピラジンカルボキシイミダミド



実施例 59 の方法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（62%）を得た。

遊離体；

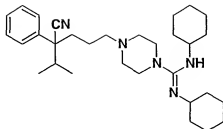
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.80-0.88 (m, 6H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 6H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 4H).

更に、この遊離体（標題化合物）を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass；492 (M H⁺).

実施例 61 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-N,N'-ジシクロヘキシルピラジンカルボキシイミダミド



実施例 59 の方法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（収率 62 %）。

遊離体；

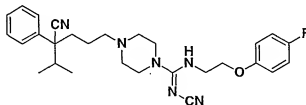
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.46 (m, 9H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.46-1.74 (m, 6H), 1.74-1.86 (m, 6H), 1.86-1.18 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 6H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H).

更に、この遊離体（標題化合物）を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass；492 (M⁺).

実施例 62 N'-シアノ-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-N''-[(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピラジンカルボキシイミダミド



窒素雰囲気下、N'-シアノ-N''-エチル(4-フルオロフェノキシ)-O-フェニルイソウレア(168mg)と1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピラジン(80mg)を2-プロパノール(5mL)に溶解し還流条件下攪拌した。24時間後減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、無色個体の標題化合物(98mg、71%)を得た。

遊離体；

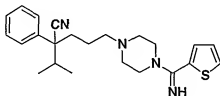
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 4.9Hz, 11.6Hz, 13.6Hz, 1H), 2.05-2.23 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 6H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H).

更に、この遊離体（標題化合物）を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass；491 (M H⁺).

実施例 6 3 (2-チエニル) - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシルピペラジノ] メタンイミン



実施例 6 2 の方法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（収率 6 2 %）。

遊離体；

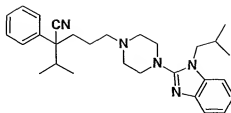
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 6H), 3.32-3.44 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 4H).

この遊離体を実施例 1 と同様に処理して、標題化合物の塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass；345 (M H⁺).

実施例 6 4 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-フェニルブチル シアニド



2-クロロ-1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール(4g)と1-(4-シアノ-5-メチル-4-ヘキシル)ピペラジン(5g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、開放系で150℃のオイルバスにて6時間攪拌した。反応物をNHシリカゲル(酢酸エチル/ヘキサン系)にて精製し、褐色油状の標題化合物を得た(6.8g、85%)。

遊離体；

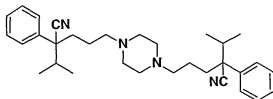
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.52-1.67 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 1H), 2.23-2.43 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 4H), 3.21-3.25 (m, 4H), 3.80 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.08-7.64 (m, 9H)

更に、この遊離体(標題化合物)を実施例1と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 458 (M H⁺).

実施例65 ビス-1, 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン



窒素雰囲気下氷零下、(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキサノール(2.33g)に塩化チオニル(4mL)を加えたのち、還流条件で加熱攪拌した。2時間後減圧下濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、黄色油状の(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシルクロリド(2.35g、93%)を得た。得られた塩化物

(454mg) と [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペラジン (166mg)、ヨウ化ナトリウム (289mg) をアセトニトリル (5mL) に溶解し、還流条件下にて攪拌した。2時間後室温に戻した後に、酢酸エチル、水を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾過後減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (213mg、23%) を得た。

遊離体；

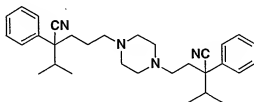
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.02-1.16 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.40-2.17 (m, 4H), 2.17-2.36 (m, 12H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 8H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 485 (M H⁺).

実施例 66 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル) ベンチル] ピペラジン



実施例 65 の方法に準じて淡黄色油状の標題化合物を得た (収率 52%)。

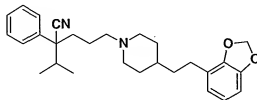
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.765 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.00-1.18 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.44-1.60 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.18-2.44 (m, 10H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 8H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 471 (M H⁺).

実施例 67 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[2-(1', 2'-メチレンジオキシフェニル)エチル]ピペリジン



実施例 49 の方法に準じて標題化合物を得た (収率 51%)。

遊離体；

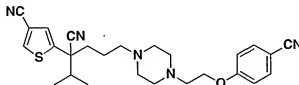
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.76 (m, 7H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.82-6.70 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

更に、この遊離体 (標題化合物) を実施例 1 と同様に処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 433 (M⁺).

実施例 68 1-[(4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキシル)-4-[2-(4-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサノール (0.13g) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21ml) と塩化メシル (0.048ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して淡黄油状物質を得た。上記油状物質を DMF (2ml) に溶解し、1-[(2-(4-シアノフェノキシ)エチル)ピペラジン (0.14g) の DMF (4ml) 溶液、トリエチルアミン (0.21ml)、ヨウ化ナトリウム (0.15g) を加えた。60℃にて一晩攪拌した後、酢酸エチルを加え、水さらに飽和

食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物 (0.09 g、33%) を得た。

遊離体；

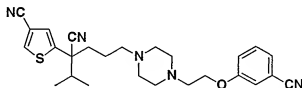
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.06 (qui, J = 6.8Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.42 (bs, 4H), 2.58 (bs, 4H), 2.82 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.2Hz, 1H).

更に、上記遊離体 (標題化合物) を常法により処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 462 (MH^+).

実施例 69 1- [4-シアノ-4- (3-シアノ-5-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン



実施例 68 と同様にして、4-シアノ-4- (3-シアノ-5-チエニル) -5-メチルヘキサノールと 1- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジンから、淡黄色油状の標題化合物 (0.15 g、58%) を得た。

遊離体；

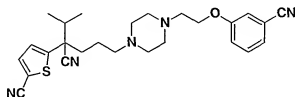
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 4Hz, J = 12.4Hz, 1H), 2.07 (qui, J = 6.8Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 4Hz, J = 12.4Hz, 1H), 2.34 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.43 (bs, 4H), 2.59 (bs, 4H), 2.82 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6Hz, 2H), 7.12-7.40 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

更に、上記遊離体 (標題化合物) を常法により処理して、塩酸塩を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 462 (MH⁺).

実施例 70 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン

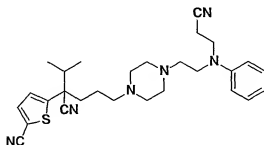


4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキサノール 400 mg (1.61 mmol) をアセトニトリル 10.0 ml に溶解し 0℃ に冷却した。この溶液にトリエチルアミン 0.26 ml (1.85 mmol)、メシルクロライド 0.14 ml (1.77 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。20 分後、エーテル、飽和食塩水を加えた。エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗メシル体の 1/2 量 (ca. 0.1 mmol) をジメチルフォルムアミド 8.00 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 724 mg (4.83 mmol)、炭酸カリウム 111 mg (0.81 mmol)、1- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン 243 mg (1.05 mmol) を加え、60℃ に加熱した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで目的物を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 で溶出) に供し、標題化合物 289 mg (0.63 mmol、77.3%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.80Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.40Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.30-2.75 (m, 10H), 2.80-2.90 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.52 (d, J = 3.60Hz, 1H)

ESI-MS : 462 (M+H)⁺

実施例 71 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4- [2- {N- (2-シアノエチル) アニリノ} エチル] ピペラジン

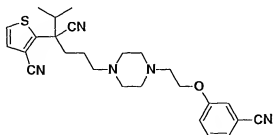


[2- {N- (2-シアノエチル) アニリノ} エチル] ピペラジンをを用いて、実施例 70 における 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジンの製造法に準じて標題化合物を合成した (収率 90.1%; 淡黄色オイル)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.33 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.23 (dt, $J = 4.0\text{Hz}$, 12.8Hz, 1H), 2.31-2.64 (m, 12H), 2.68 t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.51 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 6.76 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 4.00\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS : 489 (M+H) $^+$

実施例 72 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (3-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン



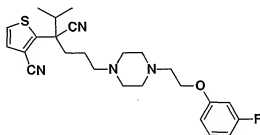
4-シアノ-5-メチル-4- (3-シアノ-2-チエニル) ヘキシルヨージド 111 mg (0.31 mmol) をアセトニトリル 1.5 ml に溶解し、トリエチル

アミン 56.2 μ (0.40 mmol) 及び 1-(3-シアノフェノキシエチル) ピペラジン 109 mg (0.47 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水にて分配した有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NHシリカゲル 12.5 g (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) に供し、標題化合物 144 mg (定量的) を黄色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.28 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.75 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.27-2.70 (m, 12H), 2.81 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.33-39 (m, 1H)

ESI-MS : 462 (M+H) $^+$

実施例 73 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

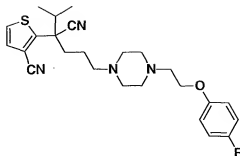


実施例 72 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 82.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.29 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.27-2.70 (m, 12H), 2.80 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.59-6.70 (m, 3H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H)

ESI-MS : 455 (M+H) $^+$

実施例 74 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(3-シアノ-2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

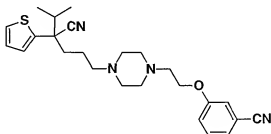


実施例 7 2 の方法に準じて標題化合物を合成した（収率 7 0. 2 %）。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.14-1.29 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.27-2.70 (m, 12H), 2.78 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H)

ESI-MS : 455 (M+H)⁺

実施例 7 5 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-
4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



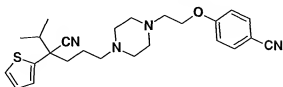
4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシルヨージドを用いて、実施例 7 2 の方法に準じて標題化合物を合成した（収率 9 4. 7 %）。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.55-1.72 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.35-2.65 (m, 8H), 2.81 (t, J = 5.9Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.9Hz, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H).

ESI-MS : 437 (M+H)⁺

実施例 7 6 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-

4- [2- (4-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン

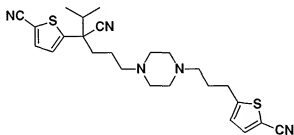


4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル) ヘキシルヨージドを用いて、実施例 72 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 40.9%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.34-2.62 (m, 8H), 2.81 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.92-6.96 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8Hz, 2H)。

ESI-MS : 437 (M+H)⁺

実施例 77 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4- [3- (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン



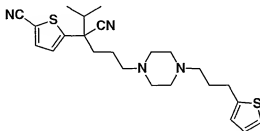
4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル) ヘキシルヨージド 200mg (0.56mmol) をアセトニトリル 3ml に溶解し、トリエチルアミン 78.0μl (0.56mmol) 及び 1- [3- (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン 178mg (0.76mmol) をを加え、55℃で攪拌した。5時間後、反応溶液を濃縮し、Cromatorex NHシリカゲル (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) に供し、標題化合物 243mg (0.52mmol, 92.8%) を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H),

2.17-2.27 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 12H), 2.88 (t, J = 7.6Hz, 2H), 6.80 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.0Hz, 1H)

ESI-MS : 466 (M+H)⁺

実施例 78 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニル)ヘキシル] -4- [3- (2-チエニル) プロピル] ピペラジン

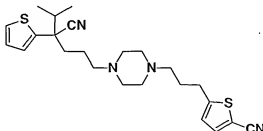


実施例 77 に記載の製造法に準じて標題化合物を合成した (収率 96.4%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.27-2.54 (m, 12H), 2.85 (t, J = 7.6Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 0.8Hz, 3.6Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 0.8Hz, 5.2Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.0Hz, 1H)

ESI-MS : 441 (M+H)⁺

実施例 79 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル)ヘキシル] -4- [3- (5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン



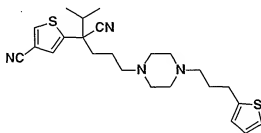
4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル)ヘキシルヨージドを用いて、実施例 77 に記載の製造法に準じて標題化合物を合成した (収率 96.4%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H),

1.23-1.37 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H),
2.11-2.20 (m, 1H), 2.26-2.52 (m, 12H), 2.88 (t, J = 7.6Hz, 2H), 6.80 (d, J
= 3.6Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz,
1H), 7.26 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.6Hz, 1H)

ESI-MS : 441 (M+H)⁺

実施例 80 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (4-シアノ-2-チエニル)
ヘキシル] -4- [3- (2-チエニル) プロピル] ピペラジン

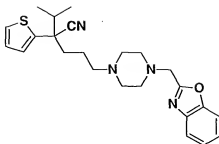


実施例 69 の方法に従って合成した 4-シアノ-5-メチル-4- (4-シアノ
-2-チエニル) ヘキサノール及び 1- [3- (2-チエニル) プロピル] ピペラ
ジンをを用いて以下記述の *tert*-ブチル 4- [3- (2-チエニル) プロピル]
-1-ピペラジンカルボキシレート の合成条件にて製造した (収率 23.6%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H),
1.22-1.32 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.72-1.91 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H),
2.15-2.24 (m, 1H), 2.28-2.56 (m, 12H), 2.85 (t, J = 7.6Hz, 2H), 6.77-6.80 (m,
1H), 6.91 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.28
(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2Hz, 1H)

ESI-MS : 441 (M+H)⁺

実施例 81 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル) ヘキシル] -
4- [(2-ベンゾオキサゾイル) メチル] ピペラジン

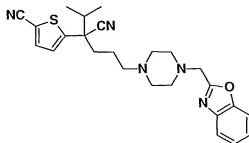


前述の1-[3-(5-シアノ-2-チエニル)プロピル]ピペラジンと同様に合成した1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]ピペラジン230mg (0.82mmol)をアセトニトリル5mlに溶解し、2-(クロロメチル)ベンゾオキサゾール120mg (0.72mmol)、トリエチルアミン0.10ml (0.72mmol)を加え、50℃に加熱した。5時間後、反応溶液を濃縮し、Cromatorex NHシリカゲル(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に供し、標題化合物244mg (0.58mmol、80.5%)を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.28-2.53 (m, 6H), 2.55-2.73 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H)

ESI-MS : 423 (M+H)⁺

実施例82 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキシル]-4-[(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]ピペラジン



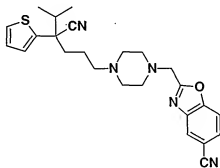
4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキシルヨージド200mg (0.56mmol)をアセトニトリル3mlに溶解し、トリエチルア

ミン78.0 μ l (0.56mmol) 及び1-[(2-ベンゾオキサゾイル)メチル]ピペラジン146mg (0.67mmol)を加え、55℃で撹拌した。14時間後、反応溶液を濃縮し、Cromatorex NHシリカゲル(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に供し、標題化合物237mg (0.53mmol, 94.6%)を黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.37-2.52 (m, 4H), 2.57-2.72 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H)

ESI-MS : 448 (M+H)⁺

実施例 83 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル)-2-(5-シアノベンゾオキサゾイル)メチル]ピペラジン

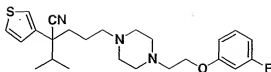


実施例 82 に記載の製造法に準じて標題化合物を合成した(収率89.3%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.36-2.52 (m, 4H), 2.56-2.71 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 1H)

ESI-MS : 448 (M+H)⁺

実施例 84 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル)-2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



窒素雰囲気下室温にて 1-ヨード-4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキサン (50 mg)、トリエチルアミン (0.06 ml) のアセトニトリル溶液 (3 ml) に、特願平 11-206862 号公報に記載の製造例 1 の方法に準じて合成した 1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン (50 mg) を加えた。50°C にて 4 時間攪拌後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色油状の標題化合物 (62 mg, 96%) を得た。

遊離体；

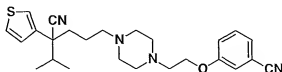
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.30-2.47 (m, 4H), 2.47-2.65 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.58-6.70 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 1.5Hz, 5.0Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 3.0Hz, 5.0Hz, 1H).

更に、上記遊離体 (標題化合物) 62 mg をメタノールに溶解し、過剰の 4N 塩酸・酢酸エチル溶液を加えた。攪拌後減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えた後、ドライアイス-メタノールバスに浸して水溶液を凍らせた。一昼夜、凍結乾燥で溶媒を除去し、標題化合物の塩酸塩 (白色アモルファス, 62 mg) を得た。

塩酸塩；

ESI-Mass; 430 (M⁺).

実施例 85 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 84 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (85%)。

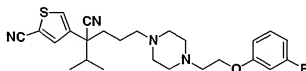
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.15-1.30 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.80 (t, J = 5.7Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.7Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 1.3Hz, 5.1Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 437 (M H⁺).

実施例 8 6 1 - {4-シアノ-5-メチル-4-[4-(2-シアノ)チエニル]ヘキシル}-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（76%）を得た。

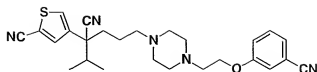
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.01-1.02 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.48-2.66 (m, 4H), 2.80 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.59-6.70 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6Hz, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 455 (M H⁺).

実施例 8 7 1 - {4-シアノ-5-メチル-4-[4-(2-シアノ)チエニル]ヘキシル}-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（78%）を得た。

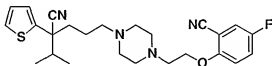
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.84 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.01-1.02 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.48-2.66 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.10 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.36 (dt, $J = 0.8\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 462 (M^+).

実施例 8 8 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル] - 4-[2-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（72%）を得た。

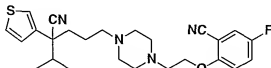
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.17 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 455 (M H⁺).

実施例 8 9 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル] -
4-[2-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（72%）を得た。

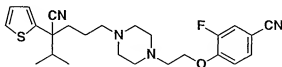
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.16-1.20 (m, 1H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.87 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 455 (M H⁺).

実施例 9 0 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル] -
4-[2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



参考例 6 9 と同様の方法で合成した、2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)エチルピペラジンを原料として、実施例 8 4 と同様の方法にて、無色油状の標題化合物を得た（64%）を得た。

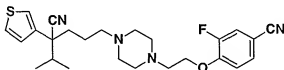
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.20 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.94 (dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 3.7Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 10.4Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H).

この遊離体を実施例 8 4 と同様に処理して、標題化合物の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 455 (M^+).

実施例 9 1 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル]-
4-[2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン



参考例 6 9 に準じた方法で合成した 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)エチルピペラジンを原料として、実施例 8 4 の製造法に準じて無色油状の標題化合物を得た (6 4%)。

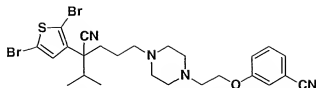
遊離体;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.49-2.68 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.20 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.92 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.40 (ddd, $J = 1.3\text{Hz}$, 1.8Hz, 8.4Hz, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 455 (M^+).

実施例 9 2 1- {4-シアノ-5-メチル-4-[(2, 5-ジブromo)-3-
チエニル]ヘキシル}-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（78 %）。

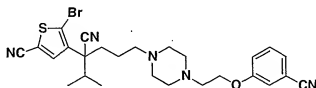
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 1H), 2.30-2.53 (m, 8H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.81 t, J = 5.8Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.8Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 593, 595, 597 (M H⁺).

実施例 9 3 1 - {4-シアノ-5-メチル-4- (2-ブプロモ-5-シアノ-3-チエニル) ヘキシル} -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジ
ン



1 - {4-シアノ-5-メチル-4- [(2, 5-ジブプロモ) -3-チエニル] ヘキシル} -4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン (145mg) を、窒素雰囲気下シアン化亜鉛 (57.3mg)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (13.5mg) をジメチルホルムアミド (10mL) / 水 (0.1mL) の混合溶媒に溶解した。パラジウム・ジベンジリデンアセトン錯体 (8.9mg) を加え、3回窒素交換をした後に120℃にて4時間攪拌した。水、ジエチルエーテル、アンモニア水を加え有機層を分配し、得られた有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、LC-M/S (ODSカラム; アセトニトリル/水系) で精製し、黄色油状の標題化合物 (8mg、6.7%) を得た。

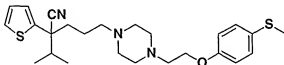
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.30-2.70 (m, 12H), 2.83 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 540, 542 (M^+).

実施例 9 4 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル] - 4-[2-(4-メチルチオフェノキシ)エチル]ピペラジン



特願平 1 1-2 0 6 8 6 2 号公報に記載の実施例 4 5 に準じて、無色油状の標題化合物を得た（6 4 %）。

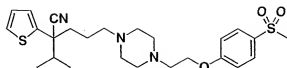
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.78 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.07 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.84 (brd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94 (dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.11 (brd, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 456 (M^+).

実施例 9 5 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル] - 4-[2-(4-メチルスルホニルフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（85％）。

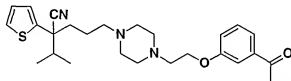
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.83 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.16 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.84 (brd, J = 8.8Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 3.7Hz, 4.9Hz, 1H), 7.11 (brd, J = 3.7Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 490 (M H⁺).

実施例 9 6 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-(2-(3-アセチルフェノキシ)エチル)ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（72％）。

遊離体；

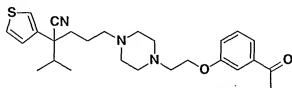
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 3.5Hz, 4.9Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.54 (brd, J = 7.9Hz, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を

得た。

ESI-Mass; 454 (M H⁺).

実施例 97 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル]-
4-[2-(3-アセチルフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 84 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (60%)。

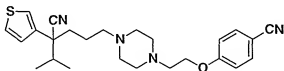
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 4H), 2.47-2.68 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.81 (t, J = 5.9Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.9Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 1.4Hz, 4.9Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H).

更に、実施例 84 に記載の方法に準じて、この遊離体 (標題化合物) の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 454 (M H⁺).

実施例 98 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル]-
4-[2-(4-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 84 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (55%)。

遊離体；

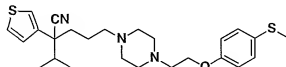
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.81 (t, J = 5.8Hz,

2H), 4.12 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.6Hz, 2H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 437 (M⁺).

実施例 9 9 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル] - 4-[2-(4-メチルチオフェノキシ)エチル]ピペラジン



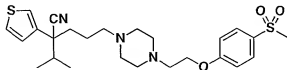
特願平 1 1 - 2 0 6 8 6 2 号公報に記載の実施例 4 5 に準じて、無色油状の標題化合物を得た (5 9 %)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.9Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.9Hz, 2H), 6.84 (brd, J = 6.6Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 1.5Hz, 5.1Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 3.0Hz, 5.1Hz, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 456 (M⁺).

実施例 1 0 0 1 - [4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル)ヘキシル] - 4-[2-(4-メチルスルホニルフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (5 6 %)。

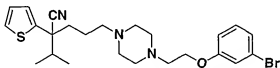
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.82 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.16 (t, J = 5.9Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 1.5Hz, 5.1Hz, 1H), 7.02 (brd, J = 8.8Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 3.0Hz, 5.1Hz, 1H), 7.86 (brd, J = 8.8Hz, 2H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 490 (M⁺).

実施例 101 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル) ヘキシル]
4- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た (87%)。

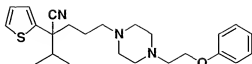
遊離体;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.94 (brdd, J = 3.5Hz, 5.0Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 490, 492 (M⁺).

実施例 102 1- [4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル) ヘキシル]
4- (2-フェノキシエチル) ピペラジン



実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物を得た（97%）。

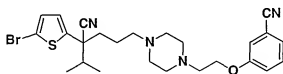
遊離体；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.80 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.87-6.97 (m, 4H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 412 (M^+).

実施例 103 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-ブロモ-5-チエニル)ヘキシル] - 4- [2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン



特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 114-5) で得られた [4-シアノ-5-メチル-4-(2-ブロモ-5-チエニル)ヘキシルオキシ] - *tert*-ブチルジメチルシラン (700mg) を用い、特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 114-8) に準じて黄色油状の 4-シアノ-5-メチル-4-(2-ブロモ-5-チエニル)ヘキサノール (371mg, 80%) を合成した。当該化合物 105mg と 2-(3-シアノフェノキシ)エチルピペラジン 96mg とから、実施例 8 4 に記載の製造法に準じて、無色油状の標題化合物 (138mg, 62%) を合成した。

遊離体；

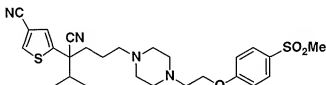
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H),

1.20-1.40 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.81 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 3.8Hz, 8.6Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H).

更に、実施例 8 4 に記載の方法に準じて、この遊離体（標題化合物）の塩酸塩を得た。

ESI-Mass; 515, 517 (M⁺).

実施例 104 1-〔4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキシル〕-4-[2-(4-メチルスルフォニルフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 6 8 の方法に準じて、4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサノールと 1-〔2-(4-メチルスルフォニルフェノキシ)エチル]ピペラジンとから淡黄色油状の標題化合物（39%）を合成した。更に、この遊離体（標題化合物）を常法により処理し、塩酸塩を得た。

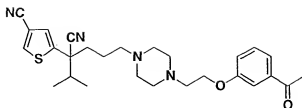
遊離体；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.07 (qui, J = 6.8Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.42 (bs, 4H), 2.59 (bs, 4H), 2.83 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.16 (t, J = 5.6Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.2Hz, 1H).

塩酸塩；

ESI-Mass; 515 (M⁺).

実施例 105 1-〔4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキシル〕-4-[2-(3-アセチルフェノキシ)エチル]ピペラジン



実施例 68 の方法に準じて、4-シアノ-4-(3-シアノ-5-チエニル)-5-メチルヘキサノールと 1-[2-(3-アセチルフェノキシ)エチル]ピペラジンとから、淡黄色油状の標題化合物(収率 38%)を得た。更に、この遊離体(標題化合物)を常法により処理し、塩酸塩を得た。

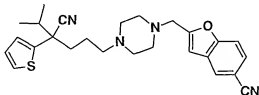
遊離體；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.07 (qui, J = 6.8Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 4Hz, J = 13.2Hz, 1H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.43 (bs, 4H), 2.59 (bs, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.83 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6Hz, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6Hz, J = 2.8Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.2Hz, 1H).

鹽酸鹽；

ESI-Mass: 479 (MH^+).

実施例 106 1-[4-シアノ5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-
4-[2-(5-シアノベンゾフラニル)]メチル]ピペラジン



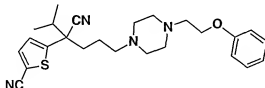
1- [{ 2- (5-シアノベンゾフラニル) } メチル] ピペラジンを、実施例 75 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 100%) 。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H),

2.10-2.19 (m, 1H), 2.32 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.35-2.65 (m, 8H), 3.70 (s, 2H), 6.65 (brd-s, 1H), 6.93 (dd, J = 3.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H)

ESI-MS : 447 (M+H)⁺

実施例 107 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキシル]-4-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

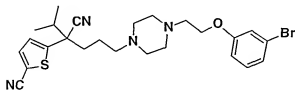


1-[2-フェノキシエチル]ピペラジンを用い、実施例 77 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 96.5%)。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.32-2.48 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.81 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.15 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4.0Hz, 1H)

ESI-MS : 437 (M+H)⁺

実施例 108 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-ブロモフェノキシ)エチル]ピペラジン



1-[2-(3-ブロモフェノキシ)エチル]ピペラジンを用い、実施例 77 の方法に準じて標題化合物を合成した (収率 83.5%)。標題化合物の物理化学データは以下の如くであった。

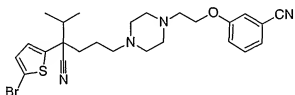
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H),

2.17-2.28 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 6H), 2.50-2.67 (m, 4H), 2.80 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0Hz, 2H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.16 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.6Hz, 1H)

MS (ESI) m/z 515, 517 (M+H)⁺

特願平11-206862号公報に記載の実施例1、89または99の方法に従って、あるいは、それらの方法に準じて、実施例110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120の化合物を合成した。

実施例109 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-ブromo-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジン

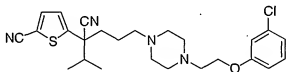


特願平11-206862号公報に記載の実施例1に準じて標題化合物を淡褐色油状物として得た。

塩酸塩：

ESI-MS (m/e): 515, 517 (M+H).

実施例110 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-クロロフェノキシ)エチル]ピペラジン



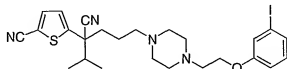
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.80 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.07 (t, J=5.8Hz, 2H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.51 (d, J=3.8Hz, 1H).

塩酸塩：

ESI-MS (m/e) : 471 (M+H).

実施例 111 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-ヨードフェノキシ)エチル]ピペラジン



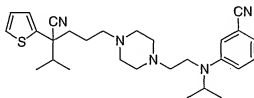
遊離体：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.79 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.8Hz, 2H), 6.86-6.99 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J=3.8Hz, 1H).

塩酸塩：

ESI-MS (m/e) : 563 (M+H).

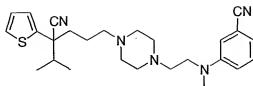
実施例 112 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-{N-[3-シアノフェニル]-N-イソプロピルアミノ}エチル}ピペラジン



塩酸塩：

ESI-MS (m/e) : 478 (M+H).

実施例 113 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-{N-[3-シアノフェニル]-N-メチルアミノ}エチル}ピペラジン



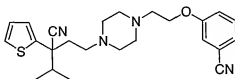
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20–1.40 (m, 1H), 1.45–1.70 (m, 1H), 1.70–1.82 (m, 1H), 2.00–2.10 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.24–2.60 (m, 12H), 3.00 (s, 3H), 3.46 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.84–6.98 (m, 4H), 7.11 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.1Hz, 1H), 7.23–7.33 (m, 2H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 450 ($M+H$).

実施例 114 1- [3-シアノ-4-メチル-5-(2-チエニル)ペンチル]-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペラジンの合成



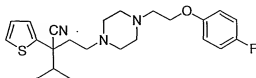
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.85–1.98 (m, 1H), 2.00–2.20 (m, 2H), 2.30–2.70 (m, 10H), 2.80 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.09 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.95 (dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.7Hz, 1H), 7.10–7.15 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.33–7.39 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 423 ($M+H$).

実施例 115 1- [3-シアノ-4-メチル-5-(2-チエニル)ペンチル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンの合成



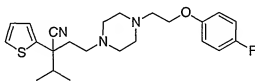
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.30-2.70 (m, 10H), 2.78 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.04 (t, J=5.9Hz, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 416 (M+H).

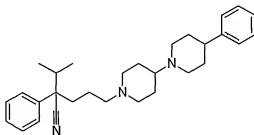
実施例 116 1- [4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン



トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 388 (M+H)

実施例 117 4-[4-(4-フェニルピペリジニル)-ピペリジニル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド



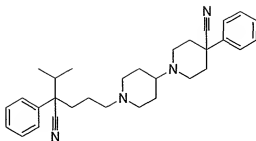
遊離体；

R_f = 0.5 (展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン=2：1、Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 444 (M+H).

実施例 118 4-[4-(4-シアノ-4-フェニルピペリジニル)-ピペリジニル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド



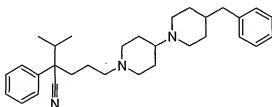
遊離体；

$R_f = 0.4$ (展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝2：1、Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 469 ($M+H$).

実施例 119 4-[4-(4-ベンジルピペリジニル)-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド]



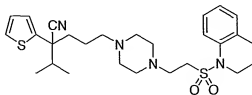
遊離体；

$R_f = 0.5$ (展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝2：1、Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 458 ($M+H$).

実施例 120 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-{2-[N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル)スルファモイル]エチル}ピペラジン

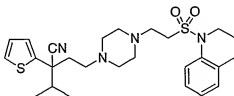


特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 63 または 67 の方法に従って、あるいは、それらの方法に準じて、標題化合物を合成した。

トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 515 (M+H)

実施例 121 1-[3-シアノ-4-メチル-5-(2-チエニル)ペンチル]-4-{2-[N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)スルファモイル]エチル}ピペラジン

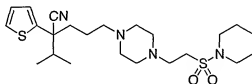


特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 63 または 67 の方法に従って、あるいは、それらの方法に準じて、標題化合物を合成した。

トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 501 (M+H).

実施例 122 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-{2-[N-(ピペリジニル)スルファモイル]エチル}ピペラジン

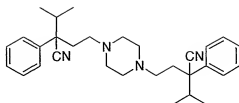


特願平 11-206862 号公報に記載の実施例 63 または 67 の方法に従って、あるいは、それらの方法に準じて、標題化合物を合成した。

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 467 (M+H).

実施例 123 ビス-1,4-[(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル)ペンチル]ピペラジン



3-メチル-2-(2-オキソエチル)-2-フェニルブタンニトリル (100 mg) と無水ピペラジン (22 mg) を塩化メチレン溶液 (5 ml) に溶解し、酢酸 (0.085 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (158 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え有機層を分配し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をクロマトレックス NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物を得た (81 mg, 71%)。この遊離体を常法により処理して、標題化合物の塩酸塩 (89 mg) を得た。

遊離体；

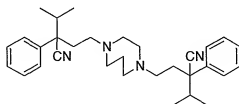
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.10-1.20 (m, 2H), 1.19 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 6H), 2.00-2.45 (m, 8H), 7.25-7.42 (m, 10H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 457 ($M+H$).

実施例 123 の方法に準じて、実施例 124 ないし 126 の標題化合物を合成した。

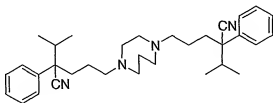
実施例 124 ビス-1, 4-[(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル)ペンチル] ホモピペラジン



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 471 ($M+H$).

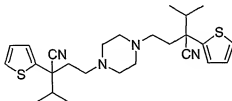
実施例 125 ビス-1, 4-[(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル)ヘキシル]ホモピペラジン



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 499 (M+H).

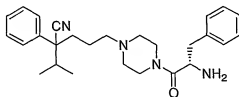
実施例 126 ビス-1, 4-[3-シアノ-4-メチル-3-(2-チエニル)ペンチル]ピペラジン



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 469 (M+H).

実施例 127 (S)-3-フェニル-2-アミノ-プロパン酸 {1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジンil} アミド



1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペラジン(10 mg)とN-(*tert*-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン(14 mg)を塩化メチレン(0.5 ml)に溶解した後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(10 mg)、トリエチルアミン(0.015 ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル)で精製した後、溶媒を窒素を吹きかけて除去した。得られた残渣

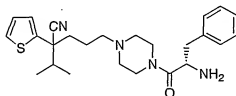
を塩化メチレン（0.4 ml）に溶解した後に、トリフルオロ酢酸（0.2 ml）を加えて室温にて9時間攪拌した。反応溶媒を、35度で窒素を吹きかけながら一晩放置して除去し、標題化合物の塩酸塩を得た（21 mg、91%）。

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 433 (M+H).

実施例127の方法に準じて、実施例128および129の標題化合物を合成した。

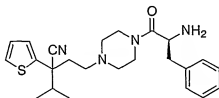
実施例128 (S)-3-フェニル-2-アミノ-プロパン酸 {1-[4-シア
ノ-5-メチル-5-(2-チオニル)ヘキシル]ピペラジニル} アミド



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 439 (M+H).

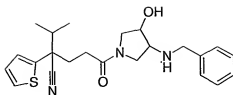
実施例129 (S)-3-フェニル-2-アミノ-プロパン酸 {1-[3-シア
ノ-4-メチル-4-(2-チオニル)ヘキシル]ピペラジニル} アミド



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 425 (M+H).

実施例130 5-[3-(ベンジルアミノ)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1
H-1-ピロリル]-2-イソプロピル-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペ
ンタンニトリル



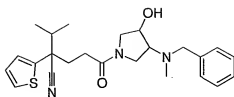
窒素雰囲気下室温にて、5-（2，5-ジヒドロ-1*H*-1-ピロリル）-2-イソプロピル-5-オキソ-2-（2-チエニル）ペンタンニトリル（260mg）をジメチルスルホキシド（2ml）、水（0.1ml）の混合溶媒に溶解し、*N*-ブロモスクシンイミド（177mg）を加え一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル/水にて分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン系）にて精製し、無色油状の中間体を得た（140mg）。この中間体（20mg）をテトラヒドロフラン（0.05ml）に溶解し、1*N*水酸化ナトリウム水溶液（0.06ml）を加え室温にて攪拌した。45分攪拌後、ベンジルアミン（11mg）/テトラヒドロフラン（0.05ml）溶液を加え、70度にて一晩攪拌した。室温に戻し、反応液を酢酸エチル/水にて分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をクロマトレックスNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン系）にて精製し、無色油状の標題化合物を得た（20mg）。

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 412 (M+H).

実施例130の方法に準じて、実施例131ないし136の標題化合物を合成した。

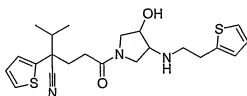
実施例131 5-〔3-（*N*-メチルベンジルアミノ）-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル〕-2-イソプロピル-5-オキソ-2-（2-チエニル）ペンタンニトリル



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 426 (M+H).

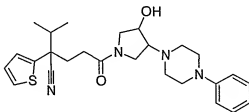
実施例 132 5-[3-(2-チエニルエチルアミノ)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-2-イソプロピル-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペンタンニトリル



塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 432 (M+H).

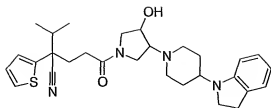
実施例 133 5-[3-(N-フェニルピペラジノ)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-2-イソプロピル-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペンタンニトリル



トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 467 (M+H).

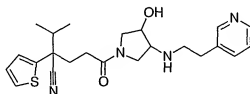
実施例 134 5-{3-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-1-インドル)]ピペリジノ}-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1H-ピロリル}-2-イソプロピル-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペンタンニトリル



トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 507 (M+H).

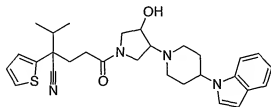
実施例 135 5- [3- (3-ピリジルエチルアミノ) -4-ヒドロキシテトラ
ヒドロ-1H-1-ピロリル] -2-イソプロピル-5-オキソ-2- (2-チ
エニル) ペンタンニトリル



トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 427 (M+H).

実施例 136 5- {3- [4- (1H-1-インドリル) ピペリジノ] -4-ヒ
ドロキシテトラヒドロ-1H-ピロリル} -2-イソプロピル-5-オキソ-2-
(2-チエニル) ペンタンニトリル

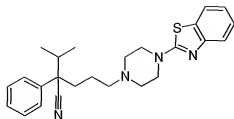


トリフルオロ酢酸塩；

ESI-MS (m/e) : 505 (M+H).

前記実施例 64 の方法に準じて、実施例 137 ないし 172 の標題化合物を合成した。

実施例 137 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-
- (ベンゾチアゾリル) ピペラジン



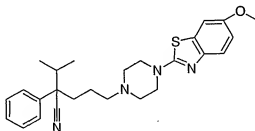
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.87-1.20 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 4H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.50-7.61 (m, 2H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 449 (M+H).

実施例 138 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
-(2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリル)ピペラジン



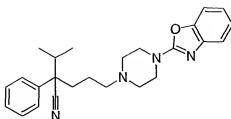
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.87-1.20 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 419 (M+H).

実施例 139 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
-(2-ベンゾオキサゾリル)ピペラジン



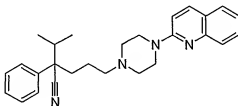
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.77-1.20 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 4H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.28-7.43 (m, 5H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 403 (M+H).

実施例 140 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(2-キノリニル)ピペラジン



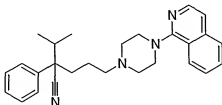
遊離体；

R_f = 0.6 (展開溶媒、ジエチルエーテル、Merck silica gel 60F254 TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 413 (M+H).

実施例 141 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(1-イソキノリニル)ピペラジン



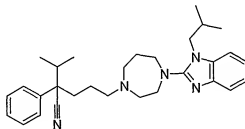
遊離体；

R_f = 0.45 (展開溶媒、ジエチルエーテル、Merck silica gel 60F254 TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 413 (M+H).

実施例 142. 4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド



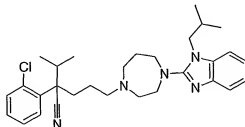
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.81 (d, J=8.1Hz, 6H), 1.08-1.30 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.77-1.20 (m, 2H), 2.00-2.32 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.81 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.51-7.56 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 472 (M+H).

実施例 143 4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-1-イソプロピル-1-(2-クロルフェニル)ブチル シアニド



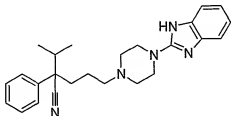
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 6H), 1.08-1.30 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.77-1.20 (m, 2H), 2.00-2.32 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.81 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.35 (m, 5H), 7.3035-7.40 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H).

塩酸塩;

ESI-MS (m/e): 506 ($M [^{34}\text{Cl}] +\text{H}$), 508 ($M [^{36}\text{Cl}] +\text{H}$).

実施例 144 1-イソプロピル-4-[4-(1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-フェニルブチル シアニド



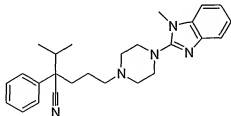
遊離体;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 4H), 3.42-3.58 (m, 4H), 7.00-7.40 (m, 9H).

塩酸塩;

ESI-MS (m/e): 402 ($M+\text{H}$).

実施例 145 1-イソプロピル-4-[4-(1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-フェニルブチル シアニド



遊離体;

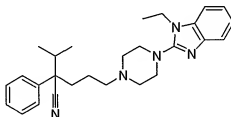
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H),

2.28-2.45 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 4H), 3.59 (s, 3H),
7.02-7.62 (m, 9H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 416 (M+H).

実施例 146 4- [4- (1-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペラジノ] -1-フェニルブチル シアニド



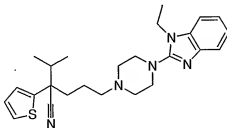
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 4H), 4.03 (q, J=7.3Hz, 2H), 7.14-7.64 (m, 9H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 430 (M+H).

実施例 147 4- [4- (1-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペラジノ] -1-イソプロピル-1- (2-チエニル) ブチル シアニド



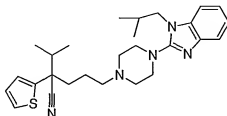
遊離体；

R_f = 0.35 (展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン=1：1、Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 436 (M+H).

実施例 148 4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-イソプロピル-1-(2-チエニル)ブチル シアニド



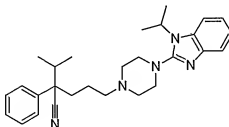
遊離体；

Rf = 0.4 (展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン=1：1、Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 464 (M+H).

実施例 149 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-フェニルブチル シアニド



遊離体；

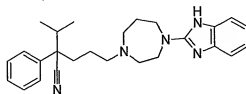
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.50-1.68 (m, 7H), 1.90-2.04 (m, 1H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 4.56-4.68 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.60-7.64 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 444 (M+H).

実施例 150 4-[4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1,4

ージアゼパンー１－イル】ー１－イソプロピルー１－フェニルブチル シアニド



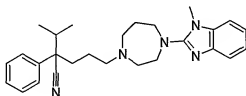
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.74 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.00-1.15 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 3H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 6.96-7.52 (m, 9H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 416 (M+H).

実施例 151 4-〔4-〔1-メチル-1*H*-ベンゾ〔d〕イミダゾル-2-イル〕-1, 4-ジアゼパンー１－イル〕ー１－イソプロピルー１－フェニルブチル シアニド



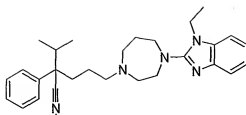
遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07-1.17 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.76-2.25 (m, 5H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.08-7.54 (m, 9H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 430 (M+H).

実施例 152 4-〔4-〔1-エチル-1*H*-ベンゾ〔d〕イミダゾル-2-イル〕-1, 4-ジアゼパンー１－イル〕ー１－イソプロピルー１－フェニルブチル

シアニド

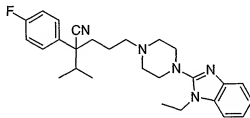
遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05–1.17 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.40 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47–1.62 (m, 1H), 1.76–2.23 (m, 5H), 2.40–2.50 (m, 2H), 2.60–2.67 (m, 2H), 2.68–2.76 (m, 2H), 3.51–3.63 (m, 4H), 4.02 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 7.06–7.54 (m, 9H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 444 (M+H).

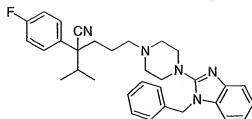
実施例 153 1-イソプロピル-4-[4-(1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(4-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.13–1.23 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.89–1.97 (m, 1H), 2.04–2.22 (m, 2H), 2.34–2.41 (m, 2H), 2.50–2.51 (m, 4H), 3.26–3.29 (m, 4H), 4.01–4.07 (m, 2H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.14–7.25 (m, 3H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 1H).

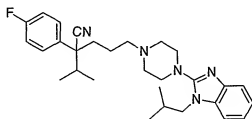
実施例 154 1-イソプロピル-4-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(4-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.02-2.19 (m, 2H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.21-3.24 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.99-7.11 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.62-7.65 (m, 1H).

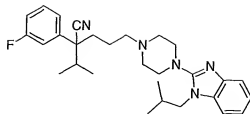
実施例 155 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペラジノ]-1-(4-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.82-0.85 (m, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.14-2.42 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 4H), 3.81 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H).

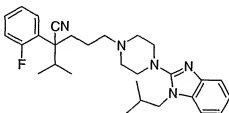
実施例 156 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペラジノ]-1-(3-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77-0.89 (m, 9H), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.04-2.41 (m, 5H), 2.41-2.50 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 4H), 3.80 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H).

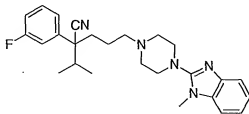
実施例 157 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.88 (m, 9H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.64 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.25-2.51 (m, 9H), 3.22-3.25 (m, 4H), 3.80 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H).

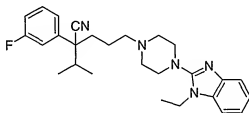
実施例 158 1-イソプロピル-4-[4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(3-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15–1.27 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.58–1.66 (m, 1H), 1.89–1.97 (m, 1H), 2.01–2.24 (m, 2H), 2.34–2.41 (m, 2H), 2.51–2.53 (m, 4H), 3.29–3.32 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 6.98–7.04 (m, 1H), 7.08–7.21 (m, 5H), 7.33–7.39 (m, 1H), 7.58–7.61 (m, 1H).

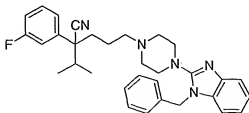
実施例 159 1-イソプロピル-4-[4-(1-エチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(3-フルオロフェニル)ブチルシアン



遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.13–1.28 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.58–1.66 (m, 1H), 1.89–1.97 (m, 1H), 2.04–2.24 (m, 2H), 2.33–2.41 (m, 2H), 2.51–2.52 (m, 4H), 3.27–3.30 (m, 4H), 4.01–4.07 (m, 2H), 6.98–7.04 (m, 1H), 7.08–7.27 (m, 5H), 7.33–7.39 (m, 1H), 7.59–7.62 (m, 1H).

実施例 160 1-イソプロピル-4-[4-(1-ベンジル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(3-フルオロフェニル)ブチルシアン

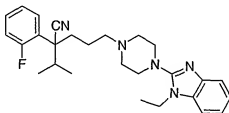


遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.08–1.18 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.54–1.65 (m, 1H), 1.84–1.92 (m, 1H), 2.04–2.20 (m, 2H),

2.28-2.36 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.63-7.64 (m, 1H).

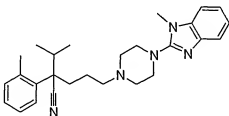
実施例 161 1-イソプロピル-4-[4-(1-エチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-フルオロフェニル)ブチル シアニド



遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.15-1.28 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.25-2.54 (m, 8H), 3.27-3.30 (m, 4H), 4.00-4.06 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H).

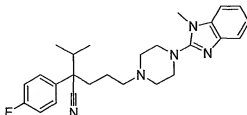
実施例 162 1-イソプロピル-4-[4-(1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-トリル)ブチル シアニドの合成



シウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.25-1.40 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.33-3.50 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 3H).

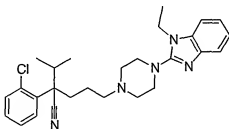
実施例 163 1-イソプロピル-4-[4-(1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]
イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(4-フルオロフェニル)ブチル
シアニド



シユウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.66 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 1H), 1.95-2.30 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.28 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H).

実施例 164 1-イソプロピル-4-[4-(1-エチル-1*H*-ベンゾ[d]
イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-クロロフェニル)ブチル シア
ニド

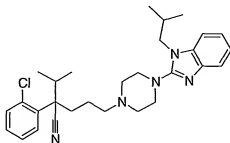


シユウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.35 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.68 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 4.06 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.54 (dd, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H).

実施例 165 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]

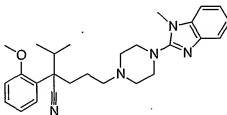
イミダゾルー２－イル) ピペラジノ]－１－(２－クロロフェニル) ブチル シア
ニド



シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, J=6.8Hz, 9H), 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 2.00-2.25 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.00-3.30 (m, 2H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.87 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.00-7.18 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H).

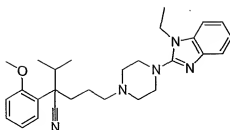
実施例 166 1-イソプロピル－４－[４－(１－メチル－１H-ベンゾ [d]
イミダゾルー２－イル) ピペラジノ]－１－(２－メトキシフェニル) ブチル シ
アニド



シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.68 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 4H).

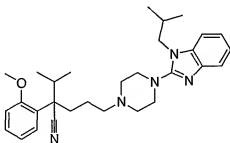
実施例 167 1-イソプロピル－４－[４－(１－エチル－１H-ベンゾ [d]
イミダゾルー２－イル) ピペラジノ]－１－(２－メトキシフェニル) ブチル シ

アニド

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.67 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H).

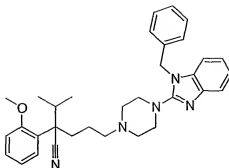
実施例 168 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-メトキシフェニル)ブチル シ
アニド



シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.30 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.01 (td, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 4H).

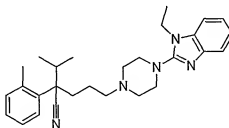
実施例 169 1-イソプロピル-4-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-メトキシフェニル)ブチル シ

アニド

シュウ酸塩；

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.97-7.20 (m, 7H), 7.21-7.47 (m, 6H).

実施例 170 1-イソプロピル-4-[4-(1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-メチルフェニル)ブチル シア
ニド



遊離体；

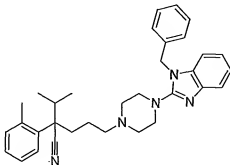
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.70 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 4H), 2.45-2.58 (m, 7H), 3.25-3.35 (m, 4H), 4.04 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.23 (m, 6H), 7.57-7.68 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 444 (M+H).

実施例 171 1-イソプロピル-4-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾ[d]イ

ミダゾール-2-イル) ピペラジノ]-1-(2-メチルフェニル) プチル シアニ
ド



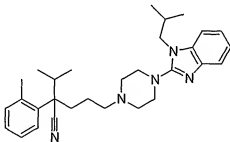
遊離體；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.48 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 8H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H).

鹽酸鹽：

ESI-MS (m/e) : 506 ($M+H$).

実施例 172 1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]
イミダゾール-2-イル)ピペラジノ]-1-(2-メチルフェニル)ブチル シア
ニド



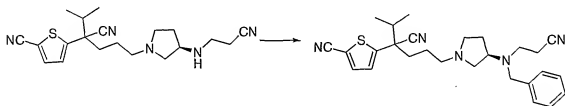
遊離體；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.85 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.20–1.29 (m, 1H), 1.54–1.65 (m, 1H), 2.05–2.16 (m, 1H), 2.24–2.51 (m, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.20–3.25 (m, 4H), 3.80 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.12–7.22 (m, 6H), 7.48–7.56 (m, 1H), 7.59–7.60 (m, 1H).

塩酸塩；

ESI-MS (m/e) : 472 (M+H).

実施例 173 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン



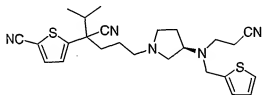
参考例 81 より得られた 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジン 300 mg (0.81 mmol) をジクロロメタン 8 ml に溶解し、ベンズアルデヒド 98.9 mg (0.93 mmol)、酢酸 0.09 ml (1.62 mmol)、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド 258 mg (1.22 mmol) を順次加えた。反応終了後、5N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性に調節し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮し粗生成物を得た。この粗生成物を Chromatorex NH シリカゲル 25 g (酢酸エチル：ヘキサン＝酢酸エチル 25%) に供し、標題化合物 220 mg (0.48 mmol, 59.1%) を無色シロップとして得た。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.16-1.29 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.17-2.37 (m, 5H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.60 (d, J=14Hz, 1H), 3.71 (d, J=14Hz, 1H), 7.13 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.50 (d, J=3.6Hz, 1H)

なお、参考例 103 より得られた 4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキサノイックアシドより参考例 104、105 に準じて合成される 4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキサノール (以下、「アルコ

ールb」という。)と(3R)-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピロリジンから、前記実施例173の製造法に準じて実施例173標題化合物のジアステレオマーが合成される。同様に、アルコールbと(3S)-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピロリジンから、前記実施例173の製造法に準じて実施例173標題化合物の鏡像異性体が合成される。

実施例174 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-(2-チエニルメチル)アミノ]ピロリジン

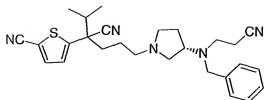


実施例173の製造に準じて、参考例81より得られた1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3R)-3-[N-(2-シアノエチル)アミノ]ピロリジンと2-チオフェンカルボキシアリデヒドから、標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

収率46.7%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.16-1.29 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 3H), 2.35-2.56 (m, 5H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.84 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.92 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.13 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.51 (d, J=4.0Hz, 1H)

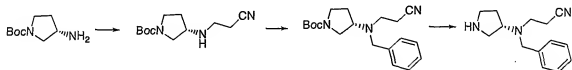
実施例175 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン



標題化合物は、以下の2つの方法（合成法A、B）に従って製造することができた。

[合成法A]

(1) (3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン



参考例 81 および実施例 173 の製造法に準じて、(3S)-3-アミノ-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジンから (3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジンを合成した。これを参考例 80 に準じて、Boc 基の脱保護を行い標題化合物を得た (収率 78.2% (3 工程))。化合物の物理化学データは以下の如くであった。

(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジンの物理化学データ:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.77-1.95 (m, 1H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.32 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.10-3.78 (m, 7H), 7.27-7.39 (m, 5H)

(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン
の物理化学データ:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.78 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.31 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.78-2.95 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.64 (d, J=14Hz, 1H), 3.71 (d, J=14Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H)

(2) 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン

光学活性体4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージド(ヨーソ体C(光学活性体))はアルコールBから実施例77(1)に準じて合成された。このヨーソ体Cと(1)で得られた(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジンから実施例77(2)に準じて標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

収率90.6%

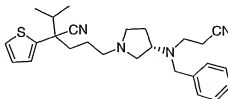
ESI-MS:460 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.21-2.44 (m, 7H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.62 (d, J=14Hz, 1H), 3.69 (d, J=14Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 7.52 (d, J=4.0Hz, 1H)

[合成法B]

実施例173の製造に準じて、上記のヨーソ体C(或いはアルコールB)と(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジンから、標題化合物を合成した。

実施例176 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジン



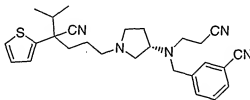
光学活性体4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージド(ヨーソ体D(光学活性体))はアルコールAから実施例77(1)に準じて合成された。実施例75に準じて、このヨーソ体Dと実施例175[合成法A](1)(1)

の(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-ベンジルアミノ]ピロリジンから標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

収率97%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.17-2.43 (m, 7H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.62 (d, J=14Hz, 1H), 3.68 (d, J=14Hz, 1H), 6.95 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 6H),

実施例177 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-3-[(N-(2-シアノエチル)-N-(3-シアノベンジル)アミノ]ピロリジン

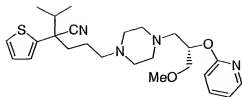


ヨーソ体Dと実施例175【合成法A】(1)の製造法に準じて合成された(3S)-3-[N-(2-シアノエチル)-N-(3-シアノベンジル)アミノ]ピロリジンから実施例75に準じて標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

収率82%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.27-2.43 (m, 5H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.68 (d, J=15Hz, 1H), 3.74 (d, J=15Hz, 1H), 6.96 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.27 (dd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H)

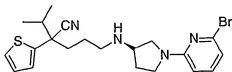
実施例178 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[(3-メトキシ(2R)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピル]ピロリジン

ペラジン

実施例 75 に準じて、ヨーソ体 D と 1- [{ 3-メトキシ- (2R) -2- (2-ピリジルオキシ) } プロピル] ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。得られた標題化合物の物性値を以下に掲げる。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.20-2.62 (m, 10H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 5.47-5.55 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H)

実施例 179 1- (6-ブロモ-2-ピリジル) - (3R) -3- {N- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル] アミノ} ピロリジン

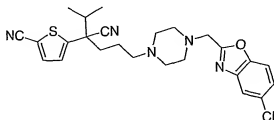


実施例 75 に準じて、ヨーソ体 C (光学活性体) と (3R) -3- {N- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル] アミノ} ピロリジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.23-1.36 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.56-2.71 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 6.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.22 (dd,

$J=7.2\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H), 7.26 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H)

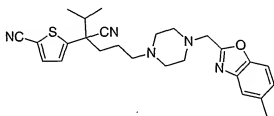
実施例 180 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- [2- (5-クロロベンゾオキサゾール) メチル] ピペラジン



1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] ピペラジンと実施例 83 に準じて合成された 2-クロルメチル-5-クロルベンゾオキサゾールから実施例 77 に準じて標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.34 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.54 (m, 4H), 2.54-2.73 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.14 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz , 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)

実施例 181 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- [2- (5-メチルベンゾオキサゾール) メチル] ピペラジン

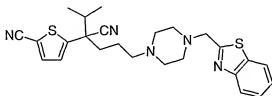


実施例 180 に準じて、1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] ピペラジンと実施例 83 に準じて合成された 2-クロルメチル-5-メチルベンゾオキサゾールから実施例 77 に準じて標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H),

2.16-2.26 (m, 1H), 2.33 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.54 (m, 4H),
2.55-2.73 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.39
(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.51 (d, J=4.0Hz, 1H)

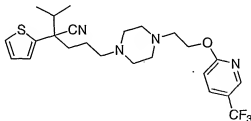
実施例 182 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-ベンゾチアゾイルメチル]ピペラジン



実施例 180 に準じて、1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]ピペラジンと実施例 83 に準じて合成された 2-クロルメチルベンゾチアゾールから実施例 77 に準じて標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H),
1.20-1.32 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H),
2.18-2.28 (m, 1H), 2.35 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.35-2.52 (m, 4H), 2.54-2.74 (m,
4H), 3.95 (s, 2H), 7.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.42-7.48 (m,
1H), 7.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H)

実施例 183 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジン

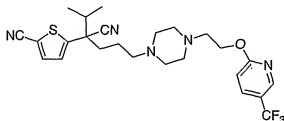


実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージドと 1-[2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如く

であった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.31 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.78 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.48 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H)

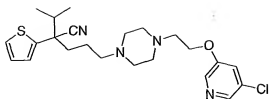
実施例 184 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジン



実施例 77 に準じて、4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージドと 1-[2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.28-2.48 (m, 6H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.49 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H)

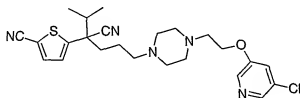
実施例 185 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル
ヨージドと 1-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジン
より標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H),
1.20-1.37 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H),
2.10-2.21 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 6H), 2.49-2.65 (m, 4H), 2.80 (t, J=5.6Hz,
2H), 4.12 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz,
3.6Hz, 1H), 7.22 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H),
8.20 (d, J=2.0Hz, 1H)

実施例 186 1-[4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メ
チルヘキシル]-4-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]ピペラ
ジン

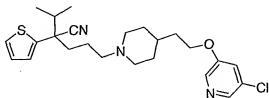


実施例 77 に準じて、4-シアノ-4-(5-シアノ-2-チエニル)-5-メ
チルヘキシルヨージドと 1-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]
ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如く
であった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 3H),
1.20-1.30 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H),
2.17-2.28 (m, 1H), 2.28-2.48 (m, 6H), 2.49-2.65 (m, 4H), 2.81 (t, J=5.6Hz,
2H), 4.13 (t, J=5.6Hz, 2H), 7.15 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.51

(d, J=4.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.8Hz, 1H)

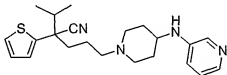
実施例 187 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]ピペリジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージドと4-[2-(5-クロル-3-ピリジルオキシ)エチル]ピペリジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.60-1.93 (m, 9H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.02 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.95 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H)

実施例 188 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-(3-ピリジリアミノ)ピペリジン

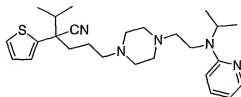


実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨージドと4-(3-ピリジリアミノ)ピペリジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.95-2.21 (m, 5H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=4.8Hz, 12.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J=1.2Hz, 5.2Hz,

1H), 7.92 (dd, J=1.6Hz, 4.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.1Hz, 1H)

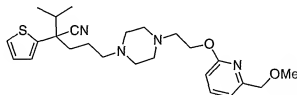
実施例 189 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-{N-イソプロピル-N-(2-ピリジル)アミノ}エチル]ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨードと 1-[2-{N-イソプロピル-N-(2-ピリジル)アミノ}エチル]ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14-1.21 (m, 9H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.28-2.66 (m, 12H), 3.41 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H), 6.47-6.53 (m, 2H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H)

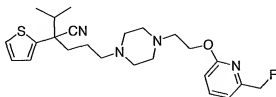
実施例 190 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]-4-[2-(6-メトキシメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシルヨードと 1-[2-(6-メトキシメチル-2-ピリジルオキシ)エチル]ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

ESI-MS:457 (M+H)⁺

実施例 191 1- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル]
-4- [2- (6-フルオロメチル-2-ピリジロキシ) エチル] ピペラジン

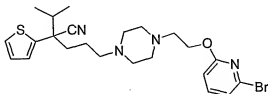


実施例 75 に準じて、4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシルヨードと 1- [2- (6-フルオロメチル-2-ピリジロキシ) エチル] ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

得られた標題化合物の物性値を以下に掲げる。

ESI-MS: 445 (M+H)⁺

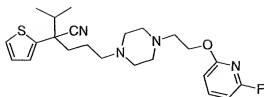
実施例 192 1- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル]
-4- [2- (6-ブロモ-2-ピリジロキシ) エチル] ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシルヨードと 1- [2- (6-ブロモ-2-ピリジロキシ) エチル] ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.25-2.65 (m, 10H), 2.76 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.42 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.0Hz, 1H)

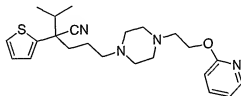
実施例 193 1- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル]
-4- [2- (6-フルオロ-2-ピリジロキシ) エチル] ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル
ヨージドと 1-[2-(6-フルオロ-2-ピリジロキシ)エチル]ピペラジン
より標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

ESI-MS: 431 (M+H)⁺

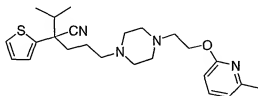
実施例 194 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]
-4-[2-(2-ピリジロキシ)エチル]ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル
ヨージドと 1-[2-(2-ピリジロキシ)エチル]ピペラジンより標題化合
物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

ESI-MS: 413 (M+H)⁺

実施例 195 1-[4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル]
-4-[2-(6-メチル-2-ピリジロキシ)エチル]ピペラジン

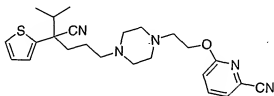


実施例 75 に準じて、4-シアノ-4-(2-チエニル)-5-メチルヘキシル
ヨージドと 1-[2-(6-メチル-2-ピリジロキシ)エチル]ピペラジンよ
り標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H),

1.22-1.38 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.27-2.70 (m, 10H), 2.42 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.94 (dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.2Hz, 8.4Hz, 1H)

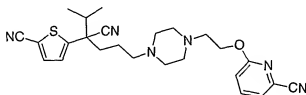
実施例 196 1- [4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- [2- (6-シアノ-2-ピリジルオキシ) エチル] ピペラジン



実施例 75 に準じて、4-シアノ-4- (2-チエニル) -5-メチルヘキシルヨージドと 1- [2- (6-シアノ-2-ピリジルオキシ) エチル] ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

ESI-MS: 438 (M+H)⁺

実施例 197 1- [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル] -4- [2- (6-シアノ-2-ピリジルオキシ) エチル] ピペラジン

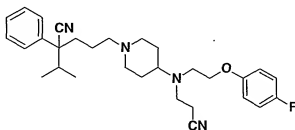


実施例 77 に準じて、4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシルヨージドと 1- [2- (6-シアノ-2-ピリジルオキシ) エチル] ピペラジンより標題化合物を合成した。当該化合物の物理化学データは以下の如くであった。

ESI-MS: 463 (M+H)⁺

実施例 198 1- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-

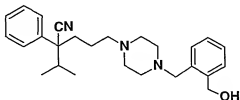
－[N－[2－(4－フルオロフェノキシ)エチル]－N－2－シアノエチル]ア
ミノピペリジン



実施例 35 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；491 (MH⁺)。

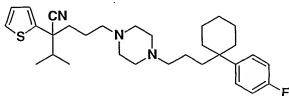
実施例 199 1－[(4－シアノ－5－メチル－4－フェニル)ヘキシル]－4
－(2－ヒドロキシベンジル)ピペラジン



実施例 3 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；406 (MH⁺)。

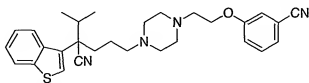
実施例 200 1－[[(4－シアノ－5－メチル－4－(2－チエニル)]ヘキ
シル]－4－[3－[1－(4－フルオロフェニル)シクロヘキシル]プロピル]
ピペラジン



前記 4－[3－[1－(4－フルオロフェニル)シクロヘキシル]プロピル]ピ
ペラジンをを用い、実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

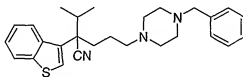
塩酸塩；ESI-Mass；510 (MH⁺)。

実施例 201 1－[[4－シアノ－5－メチル－4－(3－ベンゾチエニル)]

ヘキシル] - 4 - [2 - (3 - シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン

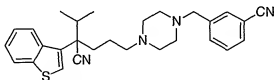
実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 487 (MH⁺).

実施例 202 1 - [4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - (3 - ベンゾチエニル)]ヘキシル] - 4 - ベンジルピペラジン

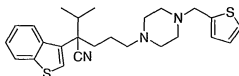
実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 432 (MH⁺).

実施例 203 1 - [4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - (3 - ベンゾチエニル)]ヘキシル] - 4 - (3 - シアノベンジル) ピペラジン

実施例 3 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 457 (MH⁺).

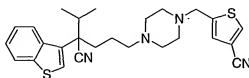
実施例 204 1 - [4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - (3 - ベンゾチエニル)]ヘキシル] - 4 - [(2 - チエニル) メチル] ピペラジン

実施例 3 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 438 (MH⁺).

実施例 205 1 - [4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - (3 - ベンゾチエニル)]

ヘキシル] - 4 - [(4-シアノ-2-チエニル) メチル] ピペラジン

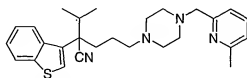


実施例 3 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 463 (MH⁺).

実施例 206 1 - [[4-シアノ-5-メチル-4- (3-ベンゾチエニル)]

ヘキシル] - 4 - (6-メチル-2-ピコリル) ピペラジン

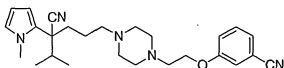


実施例 3 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩; ESI-Mass; 447 (MH⁺).

実施例 207 1 - [[4-シアノ-5-メチル-4- (1-メチル-2-ピロリ

ル)] ヘキシル] - 4 - [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン



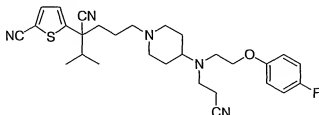
実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

シュウ酸塩; ESI-Mass; 434 (MH⁺).

実施例 208 1 - [[4-シアノ-5-メチル-4- (5-シアノ-2-チエニ

ル)] ヘキシル] - 4 - [N- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] - N

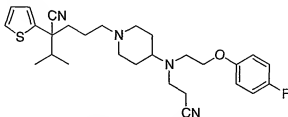
- 2-シアノエチル] アミノピペリジン



実施例 35 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；522 (MH⁺).

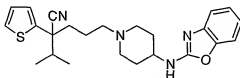
実施例 209 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)] ヘキシル]-4-[N-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-N-2-シアノエチル] アミノピペリジン



実施例 35 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；497 (MH⁺).

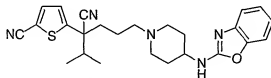
実施例 210 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)] ヘキシル]-4-[(2-ベンズオキサゾリル) アミノ] ピペリジン



実施例 17 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；423 (MH⁺).

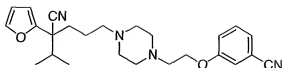
実施例 211 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル)] ヘキシル]-4-[(2-ベンズオキサゾリル) アミノ] ピペリジン



実施例 17 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩；ESI-Mass；448 (MH⁺).

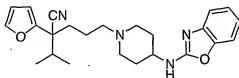
実施例 212 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-フリル)] ヘキシル]-4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル] ピペラジン



実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

シュウ酸塩 ; ESI-Mass ; 421 (MH⁺).

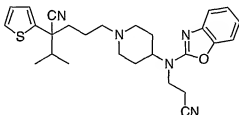
実施例 213 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-フリル)]ヘキシル]-4-[(2-ベンズオキサゾリル)アミノ]ピペリジン



実施例 17 の製造法に準じて標題化合物を得た。

シュウ塩 ; ESI-Mass ; 407 (MH⁺).

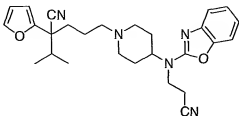
実施例 214 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)]ヘキシル]-4-[N-(2-ベンズオキサゾリル)-N-(2-シアノエチル)アミノ]ピペリジン



実施例 35 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩 ; ESI-Mass ; 476 (MH⁺).

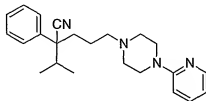
実施例 215 1- [[4-シアノ-5-メチル-4-(2-フリル)]ヘキシル]-4-[N-(2-ベンズオキサゾリル)-N-(2-シアノエチル)アミノ]ピペリジン



実施例 35 の製造法に準じて標題化合物を得た。

シュウ酸塩 ; ESI-Mass ; 460 (MH⁺).

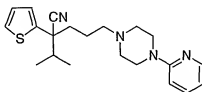
実施例 216 1- [[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)] ヘキシル]
-4- (2-ピリジル) ピペラジン



実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩 ; ESI-Mass ; 363 (MH⁺).

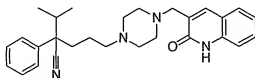
実施例 217 1- [[(4-シアノ-5-メチル-4- (2-チエニル)] ヘキ
シル] -4- (2-ピリジル) ピペラジン



実施例 70 の製造法に準じて標題化合物を得た。

塩酸塩 ; ESI-Mass ; 369 (MH⁺).

実施例 218 1- [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) メチル]
-4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペラジン



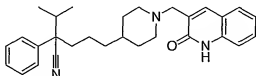
実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩 ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.64 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.95-2.15 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60-3.05 (m, 11H), 3.59 (s, 2H), 7.17 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4Hz,

1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 7.62 (dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 11.88 (s, 1H).

実施例 219 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)メチル]-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン

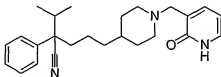


実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.70-0.85 (m, 1H), 1.00-1.45 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.60 (br d, J=12.8Hz, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).

実施例 220 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン

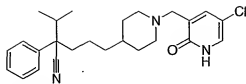


実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.70-0.85 (m, 1H), 1.00-1.45 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.59 (br d, J=13.2Hz, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 2H), 3.15-3.33 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.50 (dd, J=6.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H).

実施例 221 1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン

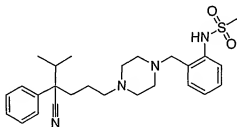
リジン

実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.70-0.85 (m, 1H), 1.00-1.40 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.53 (br d, J=13.2Hz, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.04 (br d, J=11.6Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.59 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 2 2 2 4 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 1
- { [2 - (メタンスルホニルアミノ) フェニル] メチル } ピペラジン

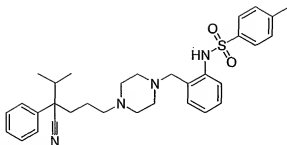


実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.64 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.80-1.20 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60-3.10 (m, 11H), 3.03 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.13 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.26-7.47 (m, 8H).

実施例 2 2 3 4 - [(4 - シアノ - 5 - メチル - 4 - フェニル) ヘキシル] - 1
- { [2 - (p - トルエンスルホニルアミノ) フェニル] メチル } ピペラジン

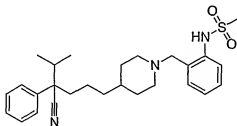


実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.80–1.20 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45–1.60 (m, 1H), 1.95–2.15 (m, 1H), 2.10–2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.60–3.05 (m, 11H), 3.34 (s, 2H), 7.05–7.12 (m, 2H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.37–7.46 (m, 4H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

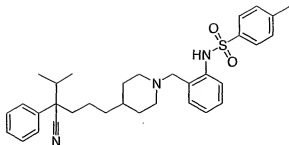
実施例 2 2 4 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-1-
-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル]メチル]ピペリジン



実施例 3 に準じて標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85–1.05 (m, 1H), 1.05–1.45 (m, 6H), 1.22 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50–1.68 (m, 2H), 1.73–1.88 (m, 1H), 1.90–2.05 (m, 2H), 2.00–2.20 (m, 2H), 2.75–2.90 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.96–7.11 (m, 2H), 7.24–7.36 (m, 2H), 7.34–7.44 (m, 4H), 7.46–7.52 (m, 1H).

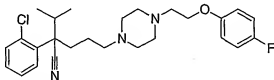
実施例 2 2 5 4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-1-
-[2-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェニル]メチル]ピペリジン



実施例 3 に準じて標題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85-1.02 (m, 1H), 1.08-1.30 (m, 5H), 1.25-1.44 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.57 (br t, J=13.6Hz, 2H), 1.76-1.90 (m, 3H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.68 (br d, J=11.2Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 6.91 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 226 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-クロロフェニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

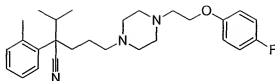


実施例 48 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩：

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.72 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-1.25 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.45-2.65 (m, 1H), 2.60-3.10 (m, 13H), 4.09 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.10 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1H).

実施例 227 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(0-トリル)ヘキシル]-
4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

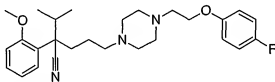


実施例 48 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.38-2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.65-3.05 (m, 12H), 4.07 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.10 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H).

実施例 228 1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-メトキシフェニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

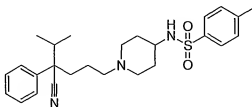


実施例 48 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.66 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.60-3.05 (m, 12H), 3.79 (s, 3H), 4.07 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.99 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 2H).

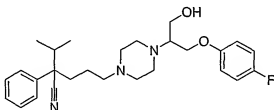
実施例 229 N-{1-[4-シアノ-5-メチル-4-フェニル]ヘキシル}ピペラジン-4-イル} p-トルエンスルホンアミド



実施例 15 に準じて標題化合物を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.95-1.15 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H).

実施例 230 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-[3-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェノキシ)プロパン-2-イル]ピペラジン

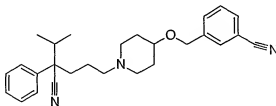


実施例 15 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.40 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.93-2.15 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60-3.20 (m, 11H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.04 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.88-6.96 (m, 3H), 7.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 4H).

実施例 231 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-(3-シアノベンジルオキシ)ピペリジン



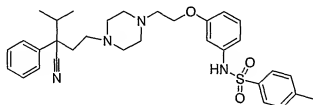
実施例 15 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H),

1.63-1.80 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.13-2.27 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H),
2.35-2.55 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H),
4.52 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H),
7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (m, 1H).

実施例 2 3 2 4- [(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル)ペンチル]-1-
- {2-[3-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェノキシ]エチル}ピペラジ
ン

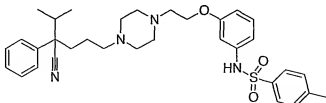


実施例 3 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.64 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4Hz, 3H),
2.13-2.50 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 2H),
2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.70-3.00 (m, 4H), 3.63 (t, J=6.4Hz,
2H), 6.41 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.0Hz,
2.4Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H),
7.38-7.48 (m, 4H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H).

実施例 2 3 3 4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-1-
- {2-[3-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェノキシ]エチル}ピペラジ
ン

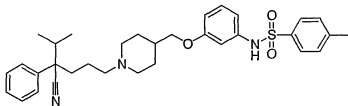


実施例 1 5 に準じて標題化合物シュウ酸塩を淡褐色固体として得た。

シュウ酸塩；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.64 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.90-2.13 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 8H), 3.57 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.38-6.43 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.68 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 7.08 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

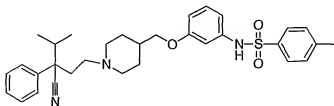
実施例 234 1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]-4-
-{[3-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェノキシ]メチル}ピペリジン



実施例 15 に準じて標題化合物を黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 1H), 1.65 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.76 (m, 1H), 7.08 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

実施例 235 1-[(3-シアノ-4-メチル-3-フェニル)ペンチル]-4-
-{[3-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェノキシ]メチル}ピペリジン

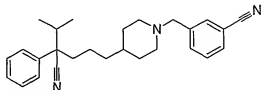


実施例 3 に準じて標題化合物を淡褐色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.73 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.35-1.52 (m, 1H), 1.68 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.73-2.05

(m, 3H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 6.38 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 236 1-(3-シアノベンジル)-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン

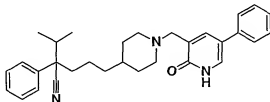


実施例 48 に準じて標題化合物シュウ酸塩を無色固体として得た。

シュウ酸塩；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.70-0.85 (m, 1H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.08 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.58 (br d, J=12.8Hz, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.61 (br t, J=11.2Hz, 2H), 3.11 (br d, J=10.8Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.61 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H).

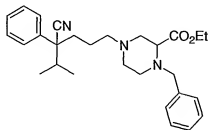
実施例 237 1-[(5-フェニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル)ヘキシル]ピペリジン



実施例 3 に準じて表題化合物を淡褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85-1.00 (m, 1H), 1.10-1.45 (m, 4H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.60-2.20 (m, 5H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 7.24-7.48 (m, 10H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H).

実施例 238 エチル 1-ベンジル-4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-2-ピペラジincarボキシレート

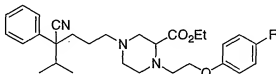


1-ベンジル-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン (Synthesis 318, 1991) を用い、実施例 15 に準じて合成した。

遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.05-1.10 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 6H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.21-2.54 (m, 7H), 2.96 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 10H).

実施例 239 エチル 4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート

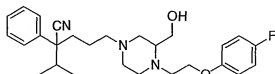


エチル 4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-2-ピペラジンカルボキシレートを用い、実施例 48 に準じて合成した。

遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.06-1.11 (m, 1H), 1.17-1.29 (m, 6H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 3H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.38-3.39 (m, 1H), 4.01-4.03 (m, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 4H).

実施例 240 1-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-3-ヒドロキシメチル-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン

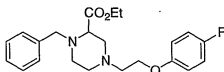


水素化リチウムアルミニウム (20 mg) のジエチルエーテル溶液 (5.0 ml) に、氷冷下エチル 4-(4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート 21.3 mg のジエチルエーテル溶液 (3.0 ml) をゆっくり滴下した。氷冷下 1 時間攪拌した後、反応液に水 (0.1 ml)、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 ml)、水 (0.2 ml) を順次加えた。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、不要物を濾過した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (19.4 mg) を得た。

遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.09-1.16 (m, 1H), 1.20 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.8Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 5H), 2.35-2.61 (m, 5H), 2.74-2.78 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 3H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 4H).

実施例 241 エチル 1-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート



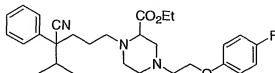
1-ベンジル-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン (Synthesis 318, 1991) を用い、実施例 48 に準じて合成した。

遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28 (m, 3H), 2.36-2.12 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H),

3.89-3.92 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 5H).

実施例 2 4 2 エチル 1- (4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート

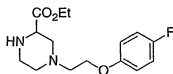


エチル 4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル]-2-ピペラジンカルボキシレートを用い、実施例 15 に準じて合成した。

遊離体；

ESI-MS (m/e) : 496 (M+H).

なお、エチル 4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート

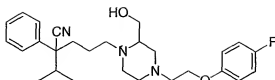


は、実施例 2 4 1 の製造法に従って合成したエチル 1-ベンジル-4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル]-2-ピペラジンカルボキシレート (977mg) をエタノール (15ml) に溶解し、10% Pd-C 210mg を加えて水素置換した後、攪拌し、反応終了後減圧下濃縮し、粗生成物として得た (752mg (100%))。

遊離体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.28 (m, 3H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.48-2.50 (m, 1H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H).

実施例 2 4 3 1- (4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル)-2-ヒドロキシメチル-4- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] ピペラジン



エチル 1- (4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル) -4- [2-(4-フルオロフェノキシ) エチル] -2-ピペラジンカルボキシレートを用い、実施例240に準じて合成した。

遊離体；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.14 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.04-2.83 (m, 13H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H).

試験例

本発明にかかる化合物について、in vitroでのカルシウムチャネル阻害作用（試験例1）を評価するとともに、in vivo ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける梗塞巣縮小作用（試験例2）ならびにマウスを用いたホルマリン試験における鎮痛作用（試験例3）を評価した。それぞれの試験方法とその結果は以下の如くである。

試験例1 蛍光色素 (fura2) を用いた電位依存性カルシウムチャネル活性測定

現在、脳梗塞（虚血による神経細胞死）のメカニズムとして最も重要視されているのが「グルタミン酸-Ca仮説」である。すなわち、脳血流量が低下すると嫌気性解糖が行われ脳組織のATPが枯渇する。このエネルギー枯渇により細胞内外のイオン濃度勾配が保たれなくなり、脱分極が発生する。プレシナプスにおいては、脱分極により電位依存性カルシウムチャネルが活性化しグルタミン酸の過剰放出を誘発する。ポストシナプスにおいては、脱分極により電位依存性カルシウムチャネルが活性化し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させるとともに、過剰に放出されたグルタミン酸がグルタミン酸受容体を刺激して細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。これらの結果、カルパイン、ホスホリパーゼなど Ca^{2+} 濃度に依存する種々の酵素が活性化され、神経細胞死を誘導する。本実験系は、これらのフローチャートの内、プレシナプスにおける Ca^{2+} 流入を評価できる。

なお、この系ではLタイプ阻害剤である nifedipine 10 μ M、Nタイプ阻害剤であるw-conotoxin GVIA 1 μ M、P/Qタイプ阻害剤であるw-Agatoxin-IVA 1 μ Mが各々Ca²⁺流入に対して16%、18%、64%阻害を示すことが知られている（下の参考文献）。よって、この系はNタイプおよびP/Qタイプの阻害を評価するのに適した系であると考えられる。

参考文献： D. Bowman, S. Alexander and D. Lodge, Pharmacological characterization of the calcium channels coupled to the plateau phase of KCl-induced intracellular free Ca²⁺ elevation in chicken and rat synaptosomes, *Neuropharmacology*, 32 (11) 1195-1202 (1993)

（1）大脳皮質シナプトソームの調製： *Neuropharmacology*, 32 (11), 1195-1202, 1993. に記載の方法に従い、以下のとおり大脳皮質シナプトソームを調製した。即ち、ラット断頭脳から大脳皮質を取り出し、ハサミで粗く破碎した。ホモジナイザーに入れ、0.3Mサッカロース中でホモジナイズ後、4℃にて遠心（1,500 g x 10 min.）した。得られた上清をさらに4℃にて遠心（10,000 g x 20 min.）した。得られた沈降物に0.3Mサッカロースを加え懸濁した。懸濁液を0.8Mサッカロースに重層し、遠心（10,000 g x 30 min.）した。得られた沈降物を「溶液A（118mM-NaCl、4.6mM-KCl、1mM-CaCl₂、1mM-MgCl₂、1.2mM-Na₂HPO₄、10mM-D-glucose、20mM-HEPES-NaOH pH7.4、0.1%-BSA）」に懸濁し、大脳皮質シナプトソームとした。

（2）カルシウムチャネル阻害作用： 前記溶液Aに4mM-fura2/AM（同仁）を懸濁し負荷用溶液とした。上記に示す方法で調製したシナプトソーム溶液に等量の負荷用溶液を加え室温で40分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、遠心により負荷用溶液を除き、さらに溶液Aで2回洗浄した。これに本発明化合物を含んだ溶液Aを加え10分間室温でインキュベーションした。これに1/10 volumeの「溶液B（122.6mM-KCl、1mM-CaCl₂、1mM-MgCl₂、1.2mM-Na₂HPO₄、10mM-D-glucose）」を加え、さらに溶液Aで2回洗浄した。

ose、20mM-HEPES-NaOH pH7.4、0.1%-BSA)」を添加することによりカルシウムチャネルを刺激した。ARUGUS-FDSS（浜松ホトニクス社）で340nmと380nmの2波長による比測定により細胞内カルシウムイオン濃度を測定し、各試験化合物のIC₅₀値を求めた。なお比較対照化合物として、塩酸ベラパミル（verapamil hydrochloride）を用いた。

結果

表1

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
1	8.4	70	13	144	12	191	6.4
3	5.4	75	9	145	15	193	11
5	7.6	76	13	146	7.4	195	10
6	9	78	8.9	147	13	196	12
7	5.8	85	10	148	14	197	9.8
8	6.8	92	3.1	149	10	200	3.7
9	4.5	93	6.9	150	11	201	8.1
11	5.1	94	0.7	151	9	202	7.2
12	8.2	95	<	152	6.1	203	9.2
13	6.6	96	1.9	153	7.4	204	14
14	6.5	97	2.1	154	9.8	205	11
17	8	98	<	155	7.9	206	14
18	5.6	99	0.8	156	10	207	16
22	8.7	100	<	157	9.9	208	6.3
24	3	101	0.8	158	14	209	5.2
25	4.9	102	1.9	159	12	210	4.6
26	5.2	104	<	160	8.0	211	7.8
30	7.7	105	<	161	12	212	7.3
31	4.5	106	1.3	162	20	213	17
32	5.1	107	1.6	163	14	214	11
33	2.6	108	0.6	164	21	215	13
34	4.4	109	0.5	165	24	218	18
37	8.3	110	5.6	166	16	219	9.8
38	5.8	112	5.9	167	13	220	32<
39	6.2	113	4.2	168	20	221	16
40	3.5	114	10	169	15	222	16
45	7.4	115	8.2	170	10	223	19
46	4.9	116	9.4	171	12	224	10
48	3.5	117	11	172	10	225	16
49	5.9	118	12	173	7.2	226	9.4
50	4.8	119	5.4	174	9.3	227	10
51	5.2	121	14	175	3.9	228	9.3
52	5.1	123	8.5	176	2.8	229	14
53	2.8	124	3.6	177	3.4	230	14
55	3.5	125	5.0	178	5.2	232	18
56	3.7	126	8.4	179	19	233	15
57	5.5	127	11	180	9.3	234	12
58	5.6	128	5.2	181	8.6	236	8.7

5 9	8.2	1 3 6	19	1 8 2	7.8	2 3 7	6.6
6 0	7.4	1 3 7	19	1 8 3	5.5	2 3 8	20
6 1	7.7	1 3 8	19	1 8 4	5.4	2 3 9	11
6 2	5.3	1 3 9	32	1 8 5	13	2 4 0	9.0
6 4	6.2	1 4 0	11	1 8 6	18	2 4 2	12
6 5	2.7	1 4 1	15	1 8 7	6.9	2 4 3	9.9
6 6	4.4	1 4 2	8.9	1 8 9	5.8	対照	>16
6 7	7.1	1 4 3	9.8	1 9 0	11		

対照; verapamil hydrochloride

試験例 2 ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける梗塞巣縮小効果 (I)

細胞内のカルシウムイオンは、様々な細胞機能の発現において重要な役割を果たしている。しかし、細胞内のカルシウムイオン濃度が過度に上昇すると、細胞障害が誘発される [文献 1, 2、以下同]。例えば、脳虚血の際に生じる興奮性アミノ酸により誘発される神経細胞障害は、細胞内のカルシウムイオン濃度の過度な上昇を引き起こす [3, 4]。局所脳虚血の際に、上昇した興奮性アミノ酸により膜電位の維持機構が破綻し [3]、膜の脱分極が誘発され [5]、電位依存性カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウムイオンの流入が増加する [6, 7]。以上のことより、神経細胞死が興奮性アミノ酸による興奮毒性に基づくという仮説と細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇に基づくという仮説は関連すること、また電位依存性カルシウムチャネルの活性化が神経細胞死の誘発に寄与することが示唆される [8]。電気生理学および薬理学的研究から、神経細胞に存在する電位依存性カルシウムチャネルは 6 種類のサブタイプ (T, L, N, P, Q, R タイプ) に分類されている [9]。これらの内、ラット大脳皮質シナプトソームからのグルタミン酸の遊離においては、N, P, Q タイプが重要な役割を演じている [10, 11]。そこでラット中大脳動脈閉塞モデルにおいて、本発明化合物代表例が有する、局所脳虚血後に誘発される神経細胞障害に対する保護効果を評価した。

(1) 検体の調製: 本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物を生理食塩水に溶解し、1.5、5、15 mg/kg/h の用量となるように用時調製した。検体の濃度は動物の平均体重を基に算出した。なお、平均体重は実験に使用する予定の全ての動物の体重を測定し算出した。例えば 5 mg/kg/h の場合、

検体濃度 = 5 mg × 平均体重 (kg) / 1 時間当たりの投与容量 (0.6 16 ml)、として算出した。

(2) ナイロン栓子の作製： 中大脳動脈の閉塞には4-0モノフィラメントのナイロン糸(Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA)から作製した栓子を用いた。ナイロン栓子は予め先端を炎で丸め、2.5 mmの長さで断片化し、先端から1.7 mmの位置に油性フェルトペンにて目印を付けたものを用いた。

(3) 静脈内投与用カテーテルの植え込み： 静脈内投与用カテーテル(アトム静脈カテーテル3 Fr、アトムメディカル(株)、東京)の植え込みは70%笑気-2%ハロセン麻酔下で行った。生理食塩液を満たしたカテーテルを左足の大腿静脈から挿入した。

(4) 中大脳動脈の閉塞： 中大脳動脈の閉塞は Longa らの方法[12]に準じて行った。手術はカテーテルを植え込んだ直後から70%笑気-2%ハロセン麻酔下で行った。手術用実体顕微鏡下にラットを仰向けに寝かせ頸部を切開し、右側の総頸動脈が外頸動脈と内頸動脈に分岐する部分を確認した。外頸動脈を末梢側で切断し、切断した外頸動脈の末端から内頸動脈内へナイロン栓子を挿入した。栓子の先端から1.7 mmの位置が外頸動脈と内頸動脈の分岐点と重なる位置まで栓子を挿入し固定した。血流を再開するために、中大脳動脈閉塞から2時間後にナイロン栓子を引き戻した。

(5) 虚血症状を呈する動物の選別： 中大脳動脈閉塞から30分後に尾をつかんでラットを持ち上げ、前肢の片麻痺(梗塞を負荷した反対側の前肢の麻痺)が明確に発現する個体を中大脳動脈が閉塞し虚血状態を作製し得た例として実験に供した。

(6) 媒体および検体の投与： 中大脳動脈閉塞から30分後に片麻痺が発現したラットを体温コントロール装置のケージ内に入れ、直腸内に体温モニター用のプローブを固定した。次に、媒体あるいは検体の入ったシリンジを静脈内投与用カテーテルに装着し、1時間にインフュージョンする用量の半量(0.34 ml)を1時間で静脈内投与した。その後、インフュージョン用シリンジポンプ(Razel Scientific Instruments, Inc., Stamford, CT, USA)を用いて0.682 ml/hの速度で持続的に24時間投与した。投与中および投与終了後2時間は、体温コントロールシステム下で直腸温を37.0℃から38.5℃の範囲内にコントロールした。

(7) 梗塞巣サイズの測定：（脳スライスのTTC染色）中大脳動脈閉塞から24時間後にラットを断頭して脳を取り出し、氷冷した生理食塩液中で付着した血液を洗浄した。嗅球を除去した脳を用い、先端から2mm間隔でスライスし（合計6スライス）、脳の後方の面が上になるように2%－TTC溶液中に浸した。TTCは生理食塩液に用時溶解した。TTC溶液中にて室温で1時間以上放置後、梗塞巣の面積測定に用いた。

(8) 梗塞巣体積の算出：各スライスの上面（脳の後方の面）を梗塞巣面積の算出に用いた。脳スライスは画像取込装置（CCDカラーカメラ、三啓、東京）を用いて、画像をコンピュータ（PM7500/100, Apple Japan, 東京）に取り込んだ。画像中の大脳皮質の梗塞巣の面積は、画像解析ソフト（NIH Image ver. 1.60, National Institutes of Health, USA）を用いて測定した。1個体の梗塞巣の体積は、測定した各スライスの梗塞巣の面積（単位＝ mm^2 ）にスライスの厚みである2（単位＝mm）を乗じて、6スライスの総和（単位＝ mm^3 ）として算出した。

(9) データ解析法

大脳皮質の梗塞巣の体積（単位＝ mm^3 ）は平均値±標準誤差で表示した。媒体対照群と各検体群間の統計学的有意性については、Dunnettの多重比較検定により解析し、有意水準は両側5%とした。用量反応性については回帰分析により解析し、有意水準は片側5%とした。

(10) 結果：ナイロン栓子により中大脳動脈を2時間閉塞後、ナイロン栓子を除去することにより血流を再開し、中大脳動脈閉塞から24時間後に梗塞巣の体積を測定した。その結果、本発明にかかる化合物は、大脳皮質の梗塞巣の体積を有意に抑制し、回帰分析の結果、本発明にかかる化合物による梗塞巣縮小作用には、用量依存性が認められた。例えば、実施例70の化合物は、コントロール群の大脳皮質の梗塞巣の体積 $134.3 \pm 12.3 \text{ mm}^3$ （ $n=19$ ）に対し、中大脳動脈閉塞から30分間後から1.5、5および15 mg/kg/h の用量で静脈内投与することにより、大脳皮質の梗塞巣の体積をそれぞれ4%（ $128.9 \pm 12.5 \text{ mm}^3$, $n=16$ ）、20%（ $108.0 \pm 14.9 \text{ mm}^3$, $n=15$ ）および44%（ 75.7

$\pm 11.2 \text{ mm}^3$, $n=12$; $p<0.01$) 縮小させた。また、実施例75の化合物は、コントロール群の脳皮質の梗塞巣の体積 $162.9 \pm 8.4 \text{ mm}^3$ ($n=15$) に対し、中大脳動脈閉塞から30分間後から1.5、5および15 mg/kg/hの用量で静脈内投与することにより、脳皮質の梗塞巣の体積をそれぞれ26% ($119.9 \pm 12.6 \text{ mm}^3$, $n=16$)、37% ($102.0 \pm 14.1 \text{ mm}^3$, $n=14$; $p<0.01$) および49% ($83.7 \pm 21.3 \text{ mm}^3$, $n=11$; $p<0.001$) 縮小した。

即ち、本発明にかかる化合物は、高濃度KClにより誘発されるラット脳皮質シナプトソームへのカルシウムイオン流入を阻害し、ラット脳皮質スライスからのグルタミン酸遊離を阻害する。さらに本実験において本発明化合物は、本発明化合物は局所脳虚血による神経細胞障害に対し保護作用を有し、虚血発生から30分後の投与で有意な梗塞巣縮小効果を示した。従って、本発明にかかる化合物は、ヒトの脳卒中においても、後投与で有効性を示すができる。

なお、これらの結果は、Nタイプカルシウムチャネル阻害ペプチドであるSNX-111 [CAS登録No.: 107452-89-1] がラット局所脳虚血モデルにおいて、脳皮質からのグルタミン酸遊離およびその後の神経細胞障害を保護したという報告 [13、14]、P/Qタイプチャネル阻害ペプチドである ω -agatoxin IVAがラット局所脳虚血モデルにおいて、神経細胞保護作用を示したという報告によっても支持されている [15]。

参考文献：

- [1] Schanne, F.A.X., Kane, A.B., Young, E.E., Farber, J.L. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 206: 700-702 (1979).
- [2] Kristian, T., Siesjo, B.K. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 29: 705-718 (1998).
- [3] Graham, S.H., Shiraisi, K., Panter, S.S., Simon, R.P., Faden, A.I. Changes in extracellular amino acid neurotransmitters produced by focal cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 110: 124-130 (1990).

- [4] Rothman, S.M., Olney, J.W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* 19: 105-111 (1986).
- [5] Siesjö, B.K., Bengtsson, F. Calcium influxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9: 127-140 (1989).
- [6] Mayer, M.L., Miller, R.J. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca^{2+} in mammalian neurons. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 254-260 (1990).
- [7] Osuga, H., Hakim, A.M. Relationship between extracellular glutamate concentration and voltage-sensitive calcium channel function in focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16: 629-636 (1996).
- [8] Choi, D.W. Calcium-mediated neurotoxicity: Relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci.* 11: 465-469 (1988).
- [9] Randall, A.D., Tsien, R.W. Pharmacological dissection of multiple types of Ca^{2+} channel currents in rat cerebellar granule neurons. *J. Neurosci.* 15: 2995-3012 (1995).
- [10] Turner, T.J., Dunlap, K. Pharmacological characterization of presynaptic calcium channels using subsecond biochemical measurements of synaptosomal neurosecretion. *Neuropharmacology* 34: 1469-1478 (1995).
- [11] Maubecin, V.A., Sanchez, V.N., Rosato Siri, M.D., Cherksey, B.D., Sugimori, K., Llinas, R., Uchitel, O.D. Pharmacological characterization of the voltage-dependent Ca^{2+} channels present in synaptosomes from rat and chicken central nervous system. *J. Neurochem.* 64: 2544-2551 (1995).
- [12] Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins, R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 20: 84-91 (1989).
- [13] Bowersox, S.S., Singh, T., Luther, R.R. Selective blockade of N-type

voltage-sensitive calcium channels protects against brain injury after transient focal ischemia in rats, Brain Res. 747: 343-347 (1997).

[14] Takizawa, S., Matsushima, K., Fujita, H., Nanri, K., Ogawa, S., Shinohara, Y. A selective N-type calcium channel antagonist reduces extracellular glutamate release and infarct volume in focal cerebral ischemia. J. Cereb. Blood flow Metab. 15: 611-618 (1995).

[15] Asakura, K., Matsuo, Y., Kanemasa, T., Ninomiya, M. P/Q-type Ca^{2+} channel blocker ω -agatoxin IVA protect against brain injury after focal ischemia in rats. Brain Res. 7760: 140-145 (1997).

試験例3 マウスを用いたホルマリン試験における鎮痛効果(I)

神経特異的カルシウムチャネルの一つであるN-typeカルシウムチャネルは、低分子ペプチドのSNX-111によって選択的に阻害される。また、鎮痛検定の一つであるホルマリン試験において、SNX-111は脊髄内投与により鎮痛作用を示すことが報告されている[1, 2]。そこで、本発明化合物を静脈内投与したときの鎮痛作用を、マウスを用いたホルマリン試験[3]で検討した。

(1) 実験動物： 実験には日本エスエルシー株式会社より購入したddyマウス(雄、4-7週齢)を使用した。マウスは4日間以上の予備飼育(飼育条件：室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、12時間毎の明暗サイクル)を行った。床敷き(ホワイトフレック、チャールスリバー株式会社、東京)を敷いたマウス20匹用ポリカーボネイト製ケージに約20匹のグループで収容し、飼育した。実験を行う当日の朝に、実験室へ移動した。飼料としてMF(オリエンタル酵母工業、東京)を自由摂取させた。また、水は水道水を自由摂取させた。

(2) 被験化合物： 被験化合物として実施例7、20、47、49、58、63、64、198、199、209、189、123、124、219、221を用いた。また、既存の鎮痛薬として、麻薬性強力鎮痛薬であるモルヒネと、消炎鎮痛薬のインドメタシンを使用し、これらを対照薬とした。

(3) 被験化合物の調製： 本発明にかかる化合物については、 1mg/ml (10mg/kg)になる様に、5.28% Mannitolで溶解した。被験化合物

は実験当日に秤量し調製した。一方、モルヒネは 3 mg/ml (30 mg/kg)になる様に生理食塩水で溶解し、インドメタシンは 1 mg/ml (10 mg/kg)になる様に 0.5% メチルセルロースで懸濁した。被験化合物は実験当日に秤量し調製した。

(4) 試薬の調製： 市販の $35.0\sim 38.0\%$ ホルムアルデヒド液を $30\text{ }\mu\text{l}$ 取り、生理食塩水 $970\text{ }\mu\text{l}$ に加えた。これを 3% ホルマリンとした。なお、ホルマリンは 37% ホルムアルデヒド液であり、使用したホルムアルデヒド液の純度は $35.0\sim 38.0\%$ と表示されているから、今回調製して使用する 3% ホルマリンは、正確には $2.84\sim 3.08\%$ ホルマリンになる。

(5) 投与量、投与経路、例数： 本発明化合物は 10 mg/kg を静脈内投与 (1 mg/ml の溶液を体重 10 g あたり 0.1 ml 投与)した。モルヒネは 30 mg/kg を経口投与 (3 mg/ml の溶液を体重 10 g あたり 0.1 ml 投与)した。インドメタシンは 10 mg/kg を経口投与 (1 mg/ml の懸濁液を体重 10 g あたり 0.1 ml 投与)した。コントロールはそれぞれの溶媒を体重 10 g あたり 0.1 ml 静脈内あるいは経口投与した。各群5例で実施した。

(6) 試験方法： 本発明化合物 10 mg/kg を尾静脈内投与、モルヒネ 30 mg/kg を経口投与、インドメタシン 10 mg/kg を経口投与した。それぞれの投与5分、30分、90分後にマウス左後肢の足底へ 3% ホルマリン $20\text{ }\mu\text{l}$ を皮下投与し透明なプラスチック製の観察ケージに入れた。ホルマリン投与直後からマウスが左後肢を舐める行動の持続時間 (licking time) を5分間測定し痛みの指標とした。コントロールはそれぞれの溶媒を同様に投与した。コントロールにおける licking time を 100% として、本発明化合物の抑制率 (%) を次の計算式で算出した。

式： 抑制率 (%) = ((コントロールの licking time - 被験化合物の licking time) / コントロールの licking time) $\times 100$

(7) 結果： 本発明にかかる化合物は、コントロール群に対して統計学的に有意に licking time を抑制し、その抑制率は 33 から 88% の幅であった。特に、実施例189は 59% の抑制率で鎮痛作用を示した。一方、モルヒネは 54% の抑

制率で鎮痛作用を示し、インドメタシンの抑制率は-38%で鎮痛作用が認められなかった。

即ち、本発明にかかる化合物は、神経特異的カルシウムチャネル阻害剤として、N-typeカルシウムチャネル阻害剤のSNX-111と同様に、鎮痛作用を示し、既存の鎮痛薬と比較しても、麻薬性強力鎮痛薬のモルヒネと同様の鎮痛作用を示し、また、消炎鎮痛薬であるインドメタシンより優れた鎮痛作用を示す。従って、本発明にかかる化合物は、痛みの治療・改善に極めて有用である。

参考文献：

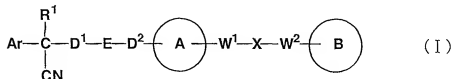
[1] Annika B. Malmberg, and Tony L. Yaksh (1994) Voltage-Sensitive Calcium Channels in Spinal Nociceptive Processing: Blockade of N- and P-Type Channels Inhibits Formalin-Induced Nociception. The Journal of Neuroscience 14 (8) : 4882-4890.

[2] S. Scott Bowersox, Theresa Gadbois, Tejinder Singh, Mark Pettus, Yong-Xiang Wang and Robert R. Luther (1996) Selective N-type Neuronal Voltage-Sensitive Calcium Channel Blocker, SNX-111, Produces Spinal Antinociception in Rat Models of Acute, Persistent and Neuropathic Pain. The Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics 279 (3) : 1243-1249.

[3] Hunskaar S, Fasmer OB and Hole K (1985) Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. Journal of Neuroscience Methods 14 (1) : 69-76.

請求の範囲

1. 下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、Arは

- (1) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基で置換された C_{1-6} アルキル基または
- (4) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す；

環Aはそれぞれ置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジンまたはジアザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン環を示す；

環Bは

- (1) 置換されていてもよい C_{3-14} 炭化水素環または
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員複素環を示す；

Eは

- (1) 単結合、
- (2) 式 $-\text{CO}-$ または
- (3) $-\text{CH}(\text{OH})-$ で表わされる基を示す；

Xは

- (1) 単結合、
- (2) 酸素原子、
- (3) 硫黄原子、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、

(5) 式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。)、

(6) $-CO-$ 、

(7) $-COO-$ 、

(8) $-OOC-$ 、

(9) $-CONR^3-$ (式中、 R^3 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(10) $-NR^4CO-$ (式中、 R^4 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(11) $-SO-$ 、

(12) $-SO_2-$ 、

(13) $-SONR^5-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(14) $-NR^6SO-$ (式中、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(15) $-SO_2NR^7-$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(16) $-NR^8SO_2-$ (式中、 R^8 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(17) $>C=N-OR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、

(18) $-NR^{10}-W^3-O-$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。)、

(19) $-NH-CO-NH-$ 、

(20) $-NH-CS-NH-$ 、

(21) $-C(=NR^{15})NR^{16}-$ (式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異な水素原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示す。)、

(22) $-NHC(=NH)-$ 、

(23) $-O-CO-S-$ 、

(24) $-S-CO-O-$ 、

(25) $-OCOO-$ 、

(26) $-NHCOO-$ 、

(27) $-OCONH-$ 、

(28) $-CO(CH_2)_mO-$ (式中、 m は0または1ないし6の整数を示す。)、

(29) $-CHOH-$ または

(30) $-CHOH(CH_2)_nO-$ (式中、 n は0または1ないし6の整数を示す。) で表わされる基を示す；

R^1 は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、

(7) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(8) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、

(9) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基、

(10) 式 $-N(R^{11})R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異な

って水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。)で表わされる基、

- (1 2) アラルキル基、
- (1 3) モルホリニル基、
- (1 4) チオモルホリニル基、
- (1 5) ピペリジル基、
- (1 6) ピロリジニル基または
- (1 7) ピペラジニル基を示す；

D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 はそれぞれ同一または相異なって

- (1) 単結合または
- (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す；

ただし、上記定義において、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンおよび1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンは除かれる。

2. Arがそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Arがそれぞれ置換されていてもよいチオフェン環またはベンゼン環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. Arがニトリル基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. Arがニトリル基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいチオフェン環またはベンゼン環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. 環Aがピペラジン、ホモピペラジンまたはピペリジン環である請求項1記載

の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. 環Aがピペラジン環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. 環Aが水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基および置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジンまたはピペリジン環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. 環Bがそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. 環Bがそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、チオフエン、ピリジン、1,4-ベンゾジオキサン、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、2-ケト-1-ベンズイミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、インダノン、ベンゾフラン、キノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、ナフタレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. 環Bがハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、低級アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基およびアラルキル基から選ばれるいずれか1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環または5ないし14員芳香族複素環である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12. D^1 および D^2 が同一または相異なって(1)単結合または(2)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{1-6}

アルコキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13. Eが単結合である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. D^1 および D^2 が C_{1-6} アルキレン鎖で、且つ、Eが単結合である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15. 部分構造 $-D^1-E-D^2-$ が C_{1-4} アルキレン基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. W^1 および W^2 が同一または相異なつて(1)単結合または(2)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{2-6} アルケニルオキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17. W^1 が(1)単結合または(2)(i)ニトリル基、(ii) C_{1-6} アルコキシ基および C_{2-6} アルケニルオキシ基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および(iii) C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖で、且つ、 W^2 が単結合である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18. W^1 および W^2 が同一または相異なつて C_{1-6} アルキル基および C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換された C_{1-6} アルキレン鎖で、且つさらに、前記 C_{1-6} アルキル基および/または C_{2-6} アルケニル基どうしが結合により一緒になって環を形成しているか、あるいは、前記 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アルケニル基が環BまたはXと結合して環を形成している請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19. Xが(1)単結合、(2)酸素原子、(3)式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。〕、(4) $-NR^{10}-W^3-O-$ 〔式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6}

アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。)または(5) $-NH-SO_2-$ で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. X が(1)酸素原子、(2)式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。〕または(3) $-NH-SO_2-$ で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. 部分構造 $-W^1-X-W^2-$ が置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

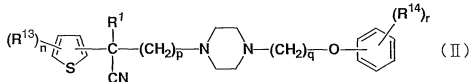
22. W^1 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖で、 W^2 が単結合で、且つ、 X が酸素原子または式 $-NR^2-$ 〔式中、 R^2 は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. W^1 の置換基が(1)ニトリル基、(2) C_{1-6} アルコキシ基または C_{2-6} アルケニルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および(3) C_{2-6} アルケニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で、且つ、 R^2 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. R^1 が C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25. R^1 がメチル基、エチル基、 n -プロピル基または*iso*-プロピル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

26. 下記式(II)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 R^1 は前記定義に同意義を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なって

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) メルカプト基、
- (5) 水酸基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (6) 水酸基、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) ニトロ基、
- (8) 置換されていてもよいアミノ基、
- (9) シアノ基、
- (10) カルボキシ基、
- (11) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (12) C_{1-6} チオアルコキシ基、
- (13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (14) 低級アシル基、
- (15) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、
- (16) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (17) アリールオキシ基または
- (18) アラルキルオキシ基を示すか、あるいは
- (19) R^{13} 同士または R^{14} 同士が結合して一緒になり (i) 置換されていてもよい脂環、(ii) 置換されていてもよい複素環または (iii) アルキレンジオキシ基を形成していてもよい；

nは0または1ないし3の整数を示す；

pは1ないし6の整数を示す；

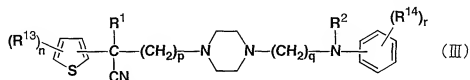
qは1ないし6の整数を示す；

rは0または1ないし5の整数を示す；

ただし、上記定義において1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-

5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンおよび1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンは除かれる。

27. 下記式(III)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 R^1 および R^2 は前記定義に同意義を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なつて

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) メルカプト基、
- (5) 水酸基およびハロゲン原子から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (6) 水酸基、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) ニトロ基、
- (8) 置換されていてもよいアミノ基、
- (9) シアノ基、
- (10) カルボキシル基、
- (11) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (12) C_{1-6} チオアルコキシ基、
- (13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (14) 低級アシル基、
- (15) 置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、

(16) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環系、

(17) アリールオキシ基または

(18) アラルキルオキシ基を示すか、あるいは

(19) R^{13} 同士または R^{14} 同士が結合して一緒になり (i) 置換されていてもよい脂環、 (ii) 置換されていてもよい複素環または (iii) アルキレンジオキシ基を形成していてもよい；

nは0または1ないし3の整数を示す；

pは1ないし6の整数を示す；

qは1ないし6の整数を示す；

rは0または1ないし5の整数を示す。

28. 化合物が

4-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -N-(4-フルオロフェニル) -N'-(2-メチルプロピル) -1 (2H) -ピラジンカルボキシイミダミド；

1-イソプロピル-4-[4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル) ピペラジノ] -1-フェニルブチル シアニド；

1-[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4-[2-(3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン；

1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル) ヘキシル] -4-[2-(3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン；

1-[4-シアノ-5-メチル-4-(5-シアノ-2-チエニル) ヘキシル] -4-[3-(5-シアノ-2-チエニル) プロピル] ピペラジン；

1-[4-シアノ-5-メチル-4-(3-チエニル) ヘキシル] -4-[2-(3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン；

1-{4-シアノ-5-メチル-4-[4-(2-シアノ) -チエニル] ヘキシル} -4-[2-(3-シアノフェノキシ) エチル] ピペラジン；

1-[(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4-[(2-ベンゾオキサゾリル) アミノ] ピペラジン；

1 - [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル]
- (3 S) -3- [N- (2-シアノエチル) -N-ベンジルアミノ] ピロリジン;

1 - [4-シアノ-4- (5-シアノ-2-チエニル) -5-メチルヘキシル]
- (3 R) -3- [N- (2-シアノエチル) -N-ベンジルアミノ] ピロリジン;

1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- (ベンゾチ
アゾリル) ピペラジン;

1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- [2- (6
-メトキシ) ベンゾチアゾリル] ピペラジン;

1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- (2-ベン
ゾオキサゾリル) ピペラジン;

1 - [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -4- (2-キノ
リル) ピペラジン;

4- [4- (1-メチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -1, 4
-ジアゼパン-1-イル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド;

4- [4- (1-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -1, 4
-ジアゼパン-1-イル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド;
エチル 4- (4-シアノ-5-メチル-4-フェニルヘキシル) -1- [2-
(4-フルオロフェノキシ) エチル] -2-ピペラジナルボキシレート;

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) メチル] -4- [(4
-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] ピペリジン;

4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -1- { [2- (メ
タンシルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペラジン;

4- [(4-シアノ-5-メチル-4-フェニル) ヘキシル] -1- { [2- (メ
タンシルホニルアミノ) フェニル] メチル} ピペリジン;

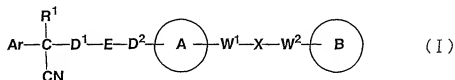
(S) -3-フェニル-2-アミノ-プロパン酸 {1- [4-シアノ-5-メチ
ル-5- (2-チオニル) ヘキシル] ピペラジニル} アミド;

4- [4- (4-フェニルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル
-1-フェニルブチル シアニド;

4- [4- (4-シアノ-4-フェニルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニド および

4- [4- (4-ベンジルピペリジニル) -ピペリジニル] -1-イソプロピル-1-フェニルブチル シアニドから選ばれるいずれか1種である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29. 下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含むしてなる医薬組成物。



式中、Arは

- (1) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基、
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基または
- (4) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基を示す；

環Aはそれぞれ置換されていてもよいピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピロリジンまたはジアザピシクロ[2, 2, 1]ヘプタン環を示す；

環Bは

- (1) 置換されていてもよいC₃₋₁₄炭化水素環または
- (2) 置換されていてもよい5ないし14員複素環を示す；

Eは

- (1) 単結合、
- (2) 式 -CO- または
- (3) -CH(OH)- で表わされる基を示す；

Xは

- (1) 単結合、
- (2) 酸素原子、
- (3) 硫黄原子、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖、
- (5) 式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す。)、
- (6) $-CO-$ 、
- (7) $-COO-$ 、
- (8) $-OOC-$ 、
- (9) $-CONR^3-$ (式中、 R^3 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (10) $-NR^4CO-$ (式中、 R^4 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (11) $-SO-$ 、
- (12) $-SO_2-$ 、
- (13) $-SONR^5-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (14) $-NR^6SO-$ (式中、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (15) $-SO_2NR^7-$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (16) $-NR^8SO_2-$ (式中、 R^8 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (17) $>C=N-OR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)、
- (18) $-NR^{10}-W^3-O-$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換されていてもよい置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、低級アシル

基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示す； W^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す。）、

(19) $-NH-CO-NH-$ 、

(20) $-NH-CS-NH-$ 、

(21) $-C(=NR^{15})NR^{16}-$ (式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異なつて水素原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示す。)、

(22) $-NHC(=NH)-$ 、

(23) $-O-CO-S-$ 、

(24) $-S-CO-O-$ 、

(25) $-OCOO-$ 、

(26) $-NHCOO-$ 、

(27) $-OCONH-$ 、

(28) $-CO(CH_2)_m-$ (式中、 m は0または1ないし6の整数を示す。)、

(29) $-CHOH-$ または

(30) $-CHOH(CH_2)_nO-$ (式中、 n は0または1ないし6の整数を示す。) で表わされる基を示す；

R^1 は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、

(6) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、

(7) 水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基から選ばれる1個以上の基で置換

されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(9) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、

(10) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ- C_{1-6} アルキル基、

(11) 式 $-N(R^{11})R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異な
って水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。) で表わされる基、

(12) アラルキル基、

(13) モルホリニル基、

(14) チオモルホリニル基、

(15) ビペリジル基、

(16) ピロリジニル基または

(17) ビペラジニル基を示す；

D^1 、 D^2 、 W^1 および W^2 はそれぞれ同一または相異なって

(1) 単結合または

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン鎖を示す；

ただし、上記定義において、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジン、1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-シアノ-5-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンおよび1-[4-シアノ-5-メチル-4-(2-チエニル)ヘキシル]-4-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペラジンは除かれる。]

30. カルシウム拮抗剤である請求項29記載の組成物。

31. 神経選択的カルシウム拮抗剤である請求項29記載の組成物。

32. P/Qタイプカルシウムチャンネルおよび/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害剤である請求項29記載の組成物。

33. P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療・予防・改善剤である請求項29記載の組成物。

34. 神経細胞死抑制剤または脳神経細胞保護剤である請求項29記載の組成物。

35. 神経疾患の治療・予防・改善剤である請求項29記載の組成物。
36. 神経疾患が脳血管障害急性期・脳卒中・脳梗塞・頭部外傷・脳神経細胞死・アルツハイマー病・パーキンソン病・脳萎縮性側索硬化症・ハンチントン病・脳循環代謝障害・脳機能障害・疼痛・けいれん・精神分裂病・片頭痛・てんかん・躁鬱病・神経変性疾患・脳虚血・AIDS痴呆複合症・浮腫・不安障害・糖尿病性ニューロパチー・脳血管性痴呆および多発性硬化症から選ばれるいずれか一種の疾患である請求項35記載の組成物。
37. 鎮痛薬である請求項29記載の組成物。
38. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物をカルシウム拮抗剤、神経選択的カルシウム拮抗剤、P/Qタイプカルシウムチャンネルおよび/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害剤、P/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療・予防・改善剤、神経細胞死抑制剤または脳神経細胞保護剤、神経疾患の治療・予防・改善剤または鎮痛薬の製造に用いる用途。
39. 神経疾患が脳血管障害急性期・脳卒中・脳梗塞・頭部外傷・脳神経細胞死・アルツハイマー病・パーキンソン病・脳萎縮性側索硬化症・ハンチントン病・脳循環代謝障害・脳機能障害・疼痛・けいれん・精神分裂病・片頭痛・てんかん・躁鬱病・神経変性疾患・脳虚血・AIDS痴呆複合症・浮腫・不安障害・糖尿病性ニューロパチー・脳血管性痴呆および多発性硬化症から選ばれるいずれか一種の疾患である請求項38に記載した用途。
40. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、カルシウム拮抗作用が有効な疾患、神経選択的カルシウム拮抗作用が有効な疾患またはP/Qタイプカルシウムチャンネル阻害作用および/またはNタイプカルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。
41. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、神経細胞死を抑制または脳神経細胞を保護する方法。

42. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、神経疾患または痛みを予防・治療・改善する方法。

43. 神経疾患が脳血管障害急性期・脳卒中・脳梗塞・頭部外傷・脳神経細胞死・アルツハイマー病・パーキンソン病・脳萎縮性側索硬化症・ハンチントン病・脳循環代謝障害・脳機能障害・疼痛・けいれん・精神分裂病・片頭痛・てんかん・躁鬱病・神経変性疾患・脳虚血・A I D S痴呆複合症・浮腫・不安障害・糖尿病性ニューロパチー・脳血管性痴呆および多発性硬化症から選ばれるいずれか一種の疾患である請求項42に記載した方法。

1

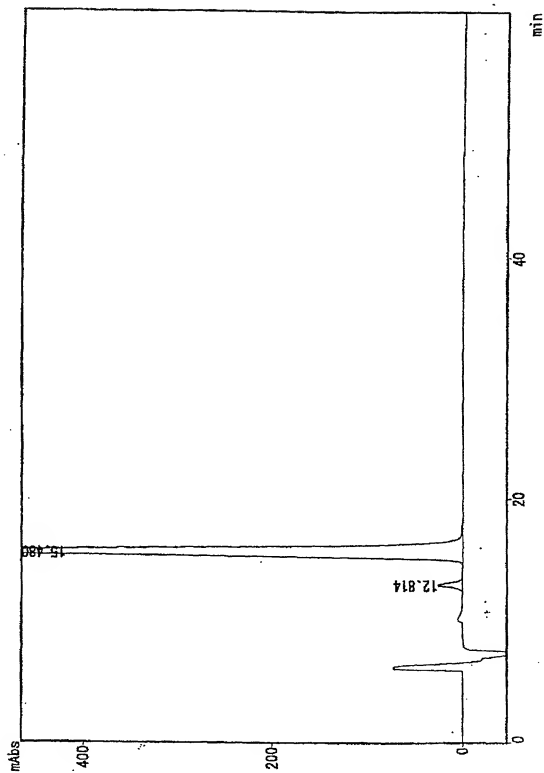


図 2

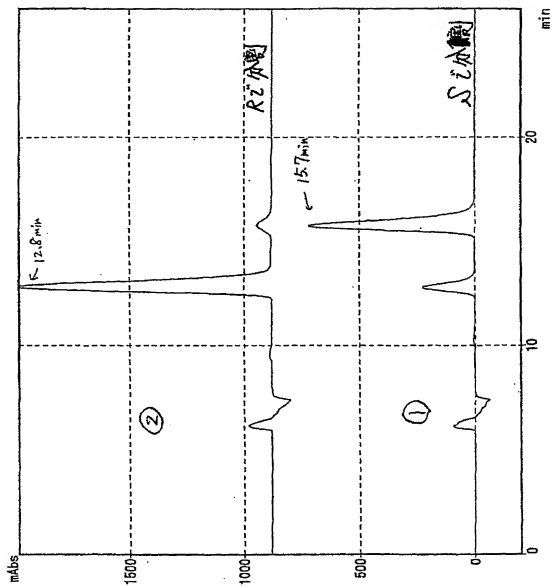
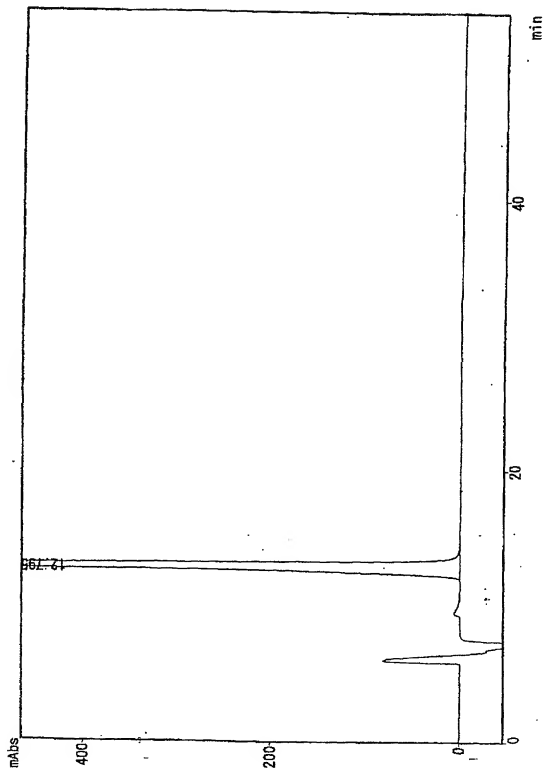


Fig 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D207/09, C07D295/14, C07D295/192, C07D307/81, C07D235/14, C07D209/14, C07D215/12, C07D213/38, C07D487/08, C07D471/10, C07D319/20, C07D401/04, C07D413/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D207/09, C07D295/14, C07D295/192, C07D307/81, C07D235/14, C07D209/14, C07D215/12, C07D213/38, C07D487/08, C07D471/10, C07D319/20, C07D401/04, C07D413/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-80155, A (Toa Eiyo K.K.), 26 March, 1999 (26.03.99), Claims (Family: none)	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 19, 21, 29
X	US, 5420131, A (J. Uriach & Cia, S.A.), 30 May, 1995 (30.05.95), Claims & JP, 7-2841, A	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 21, 29
X	JP, 5-97673, A (Ajinomoto Co., Inc.), 20 April, 1993 (20.04.93), Claims (Family: none)	1-17, 19, 21, 24, 25, 29
X	WO, 91/18899, A (PFIZER INC.), 12 December, 1991 (12.12.91), Examples 1, 7, 10-13, 46 & JP, 5-506243, A	1-6, 8-12, 16, 17, 19, 21
X	EP, 458459, A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION), 27 November, 1991 (27.11.91), Claims & JP, 4-225955, A	1, 2, 4, 6-12, 21, 29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referred to in oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 March, 2001 (01.03.01)		Date of mailing of the international search report 13 March, 2001 (13.03.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 91/09015, A (PFIZER INC.), 27 June, 1991 (27.06.91), Claim 10, compound No.IV & JP, 5-501555, A	1-5,9-13,16, 17,19,20,22
X	JP, 2-83375, A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 March, 1990 (23.03.90), Claims (Family: none)	1,2,4,6-13,16, 17,19,20,22,29
X	JP, 64-3182, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 January, 1989 (06.01.89), Claims; example 21 & EP, 255134, A	1-6,8-17,29
X	JP, 63-35562, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 February, 1988 (16.02.88), Claims & EP, 255134, A	1-17,29
X	WO, 97/26258, A (PFIZER INC.), 24 July, 1997 (24.07.97), Claims; compound Nos. 136,138 & JP, 2000-503014, A	1-17,29
X	WO, 96/26196, A (SCHERING CORPORATION), 29 August, 1996 (29.08.96), Claims & JP, 11-501014, A	1-13,16,17,24, 25,29
P,X	WO, 00/05210, A (EISAI CO., LTD.), 03 February, 2000 (03.02.00), Claims & JP, 2000-169462, A	1-39
X	EP, 393574, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 October, 1990 (24.10.90), Claims & JP, 3-218381, A	1-9,11-17,24, 25,29
X	EP, 400661, A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 05 December, 1990 (05.12.90), page 5; Claims & JP, 3-47172, A	1-9,11-17,29,3 4-36,38-39
X	JP, 64-61468, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 1989 (08.03.89), Claims; example 44 (Family: none)	1-9,11-17,29
X	JP, 62-286980, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 12 December, 1987 (12.12.87), Claims; example 44 (Family: none)	1-17,24,25,29
X	JP, 47-38984, A (Sumitomo Chemical Company, Limited), 06 December, 1972 (06.12.72), Claims; example 44 (Family: none)	1-17,29,35-39
X	US, 5281601, A (PFIZER INC.), 25 January, 1994 (25.01.94), EXAMPLE 7; EXAMPLE 8, PREPARATIONS 6-14 (Family: none)	1-5,9-13, 16-18,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5231105, A (Ajinomoto Co., Inc.), 27 July, 1993 (27.07.93), Claims & US, 5250681, A	1-6, 8-17, 19-21, 24, 25, 29
X	FR, 2676225, A (ELF SANOFI), 13 November, 1992 (13.11.92), page 12, compound No. (XI) (Family: none)	1-6, 8-17, 19, 21, 29
X	EP, 441226, A (J.URIACH & CIA.S.A.), 14 August, 1991 (14.08.91), Claims & ES, 2019029, A6	1, 2, 4-9, 11-17, 21, 22, 24, 25, 29
X	WO, 99/06383, A (RECORDATI S.A.), 11 February, 1999 (11.02.99), EXAMPLES 12, 15 & EP, 1000046, A	1-17
X	GB, 1305458, A 31 January, 1973 (31.01.73), Claim, compound II & DE, 2008692, A	1-12, 16, 17
X	Moehrle, Hans; Pycior, Martin Symmetric Mannich compounds, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1995), 328(6), pp.565-8, compound No.4	1, 2, 4, 6-17, 19, 21, 23
X	Butora, Gabriel; Blaha, Ludvik; Rajsner, Miroslav; Helfert, Ivan, Some new analogs of verapamil and mepamil. Synthesis and basic pharmacological properties, Collect. Czech. Chem. Commun. (1992), 57(9), pp.1967-81, compound VII	1-17, 21, 24, 25, 29, 30
X	Carceller, Elena; Almansa, Carmen; Merlos, Manuel; Giral, Marta; Bartroli, Javier; Garcia-Rafanell, Julian; Forn, Javier, (Pyridylcyanomethyl) piperazines as orally active PAF antagonists, J. Med. Chem. (1992), 35(22), pp.4118-34	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 21, 29
X	Laguerre, M.; Boyer, C.; Carpy, A.; Panconi, E.; Cognic, F.; Vaugien, B., Calcium channel blockers. I.	1-17, 21, 24, 25, 29, 30
A	Replacement of the 3,4-dimethoxyphenylethyl group of verapamil, Eur. J. Med. Chem. (1990), 25(4), pp.351-9, Summary, Tableau I	18, 23, 26-28
X	Vartanyan, R. S.; Martirosyan, V. O.; Vartanyan, S. A.; Vlasenko, E. V.; Durgaryan, L. K.; Azlivan, A. S., 4-Anilides of 1-substituted 2,5-dimethylpiperidines: synthesis and analgesic activity, Khim.-Farm. Zh. (1989), 23(5), pp. 562-5, compound VII	1-6, 8-17, 21
X	Lachowicz, Jean E. et al., SCH 57790: a novel M2 receptor selective antagonist, Life Sci. (1999), 64(6/7), pp.535-539	1-9, 12, 13, 16, 1 7, 29, 34-36, 38- 39
X	Yevich, Joseph P. et al., Synthesis and biological characterization of. alpha.-(4-fluorophenyl)-4- (5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinebutanol and analogues as potential atypical antipsychotic agents, J.	1-9, 11-17, 29, 3 5, 36, 38, 39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Med. Chem. (1992), 35(24), pp.4516-25, compound Nos. 4, 31	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40 to 43 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00288

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

C07D417/12, C07D401/12, C07D211/46, C07D211/58, C07D213/57, C07D333/24, C07D261/08, C07D277/10, C07D263/32, C07D263/22, C07D263/20, C07D271/06, C07D211/34, C07D215/06, C07D333/38, C07D235/30, C07D413/06, C07D263/56, C07D409/12, C07D409/06, C07D409/14, C07D277/82, C07D263/58, C07D215/38, C07D217/22, C07D417/12, C07D413/14, C07D215/22, C07D410/06, C07D241/04, C07D209/42, C07D405/06, C07D403/04, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/407, A61K31/438, A61K31/366, A61K31/454, A61K31/445, A61K31/4025, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/4545, A61K31/4995, A61K31/4525, A61K31/4709, A61P43/00, A61P25/00, A61P9/10, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/14, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/24, A61P25/22, A61P1/04, A61P31/18

Continuation of B. FIELD SEARCHED

C07D417/12, C07D401/12, C07D211/46, C07D211/58, C07D213/57, C07D333/24, C07D261/08, C07D277/10, C07D263/32, C07D263/22, C07D263/20, C07D271/06, C07D211/34, C07D215/06, C07D333/38, C07D235/30, C07D413/06, C07D263/56, C07D409/12, C07D409/06, C07D409/14, C07D277/82, C07D263/58, C07D215/38, C07D217/22, C07D417/12, C07D413/14, C07D215/22, C07D410/06, C07D241/04, C07D209/42, C07D405/06, C07D403/04, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/407, A61K31/438, A61K31/366, A61K31/454, A61K31/445, A61K31/4025, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/4545, A61K31/4995, A61K31/4525, A61K31/4709

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/09, C07D295/14, C07D295/192, C07D307/81, C07D235/14, C07D209/14, C07D215/12, C07D213/38, C07D487/08, C07D471/10 103, C07D319/20, C07D401/04, C07D413/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/09, C07D295/14, C07D295/192, C07D307/81, C07D235/14, C07D209/14, C07D215/12, C07D213/38, C07D487/08, C07D471/10 103, C07D319/20, C07D401/04, C07D413/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 11-80155, A (トーアエイヨー株式会社) 26. 3月. 1999 (26. 03. 99) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 19, 21, 29
X	US, 5420131, A (J. Uriach & Cia, S.A.) 30. 5月. 1995 (30. 05. 95) クレーム & J P, 7-2841, A	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 21, 29
X	J P, 5-97673, A (味の素株式会社) 20. 4月. 1993 (20. 04. 93) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-17, 19, 21, 24, 25, 29
X	WO, 91/18899, A (PFIZER INC.) 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) Example 1, 7, 10-13, 46 & J P, 5-	1-6, 8-12, 16, 17, 19, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 03. 01

国際調査報告の発送日

13.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	506243, A	
X	EP, 458459, A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 27. 11月. 1991 (27. 11. 91) クレーム & JP, 4-225955, A	1, 2, 4, 6-12, 2 1, 29
X	WO, 91/09015, A (PFIZER INC.) 27. 6月. 1991 (27. 06. 91) クレーム10中の化合物IV & JP, 5-501555, A	1-5, 9-13, 16, 17, 19, 20, 22
X	JP, 2-83375, A (大日本製薬株式会社) 23. 3月. 1990 (23. 03. 90) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 6-13, 1 6, 17, 19, 20, 2 2, 29
X	JP, 64-3182, A (大塚製薬株式会社) 6. 1月. 1989 (06. 01. 89) 特許請求の範囲、実施例21 & EP, 255134, A	1-6, 8-17, 29
X	JP, 63-35562, A (大塚製薬株式会社) 16. 2月. 1988 (16. 02. 88) 特許請求の範囲 & EP, 255134, A	1-17, 29
X	WO, 97/26258, A (PFIZER INC.) 24. 7月. 1997 (24. 07. 97) クレーム、及び、化合物136、138 & JP, 2000-503014, A	1-17, 29
X	WO, 96/26196, A (SCHERING CORPORATION) 29. 8月. 1996 (29. 08. 96) クレーム & JP, 11-501014, A	1-13, 16, 17, 2 4, 25, 29
P、X	WO, 00/05210, A (エーザイ株式会社) 3. 2月. 2000 (03. 02. 00) クレーム & JP, 2000-169462, A	1-39
X	EP, 393574, A (協和発酵工業株式会社) 24. 10月. 1990 (24. 10. 90) クレーム & JP, 3-218381, A	1-9, 11-17, 2 4, 25, 29
X	EP, 400661, A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5. 12月. 1990 (05. 12. 90) 第5頁、クレーム、& JP, 3-47172, A	1-9, 11-17, 2 9, 34-36, 38-3 9
X	JP, 64-61468, A (大塚製薬株式会社) 8. 3月. 1989 (08. 03. 89) 特許請求の範囲、実施例44 (ファミリーなし)	1-9, 11-17, 29
X	JP, 62-286980, A (北陸製薬株式会社) 12. 12月. 1987 (12. 12. 87) 特許請求の範囲、実施例44 (ファミリーなし)	1-17, 24, 25, 2 9
X	JP, 47-38984, A (住友化学工業株式会社) 6. 12月. 1972 (06. 12. 72) 特許請求の範囲、実施例44 (ファミリーなし)	1-17, 29, 35-3 9
X	US, 5281601, A (PFIZER INC.) 25. 1月. 1994 (25. 01. 94) EXAMPLE 7及びEXAMPLE 8のPREPARATION 6-14 (ファミリーなし)	1-5, 9-13, 16- 18, 21
X	US, 5231105, A (味の素株式会社) 27. 7月. 1993 (27. 07. 93) クレーム & US, 5250681, A	1-6, 8-17, 19- 21, 24, 25, 29

C (続き) . 引用文献の カテゴリー*	関連すると認められる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FR, 2 6 7 6 2 2 5, A (ELF SANOFT) 13. 11月. 1992 (13. 11. 92) 第12頁の化合物(XI) (ファミリーなし)	1-6, 8-17, 19, 21, 29
X	EP, 4 4 1 2 2 6, A (J. URIACH & CIA.S.A) 14. 8月. 1991 (14. 08. 91) クレーム & ES, 2 0 1 9 0 2 9, A 6	1, 2, 4-9, 11-17, 21, 22, 24, 25, 29
X	WO, 99/06383, A (RECORDATI S.A.) 11. 2月. 1999 (11. 02. 99) EXAMPLE 12, 15 & EP, 1 0 0 0 0 4 6, A	1-17
X	GB, 1 3 0 5 4 5 8, A 31. 1月. 1973 (31. 01. 73) クレーム中のIIの化合物 & DE, 2 0 0 8 6 9 2, A	1-12, 16, 17
X	Moehrle, Hans; Pycior, Martin Symmetric Mannich compounds, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1995), 328(6), p565-8, 化合物4	1, 2, 4, 6-17, 19, 21, 23
X	Butora, Gabriel; Blaha, Ludvik; Rajsner, Miroslav; Helfert, Ivan, Some new analogs of verapamil and mepamil. Synthesis and basic pharmacological properties, Collect. Czech. Chem. Commun. (1992), 57(9), p1967-81, 化合物VII	1-17, 21, 24, 25, 29, 30
X	Carceller, Elena; Almansa, Carmen; Merlos, Manuel; Giral, Marta; Bartoli, Javier; Garcia-Rafanell, Julian; Forn, Javier, (Pyridylcyanomethyl)piperazines as orally active PAF antagonists, J. Med. Chem. (1992), 35(22), p4118-34	1, 2, 4, 6-13, 16, 17, 21, 29
X	Laguerre, M.; Boyer, C.; Carpy, A.; Panconi, E.; Cognic, F.; Vaugien, B., Calcium channel blockers. I. Replacement of the 3,4-dimethoxyphenylethyl group of verapamil, Eur. J. Med. Chem. (1990), 25(4), p351-9. Summary, Tableau I	1-17, 21, 24, 25, 29, 30
A		18, 23, 26-28
X	Vartanyan, R. S.; Martirosyan, V. O.; Vartanyan, S. A.; Vlasenko, E. V.; Durgaryan, L. K.; Azlivyan, A. S., 4-Anilides of 1-substituted 2,5-dimethylpiperidines: synthesis and analgesic activity, Khim.-Farm. Zh. (1989), 23(5), p562-5, 化合物VII	1-6, 8-17, 21
X	Lachowicz, Jean E. 他, SCH 57790: a novel M2 receptor selective antagonist, Life Sci. (1999), 64(6/7), p535-539	1-9, 12, 13, 16, 17, 29, 34-36, 38-39
X	Yevich, Joseph P. 他, Synthesis and biological characterization of .alpha.-(4-fluorophenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinebutanol and analogs as potential atypical antipsychotic agents, J. Med. Chem. (1992), 35(24), p4516-25, 化合物4, 31	1-9, 11-17, 29, 35, 36, 38, 39

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 40-43 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 40-43 の発明は、治療による人体または動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. の続き

C07D417/12, C07D401/12, C07D211/46, C07D211/58, C07D213/57, C07D333/24, C07D261/08, C07D277/10, C07D263/32, C07D263/22, C07D263/20, C07D271/06, C07D211/34, C07D215/06, C07D333/38, C07D235/30, C07D413/06, C07D263/56, C07D409/12, C07D409/06, C07D409/14, C07D277/82, C07D263/58, C07D215/38, C07D217/22, C07D417/12, C07D413/14, C07D215/22, C07D410/06, C07D241/04, C07D209/42, C07D405/06, C07D403/04, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/407, A61K31/438, A61K31/366, A61K31/454, A61K31/445, A61K31/4025, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/4545, A61K31/4995, A61K31/4525, A61K31/4709, A61P43/0011, A61P25/00, A61P9/10, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/14, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/24, A61P25/22, A61P1/04, A61P31/18

B. の続き

C07D417/12, C07D401/12, C07D211/46, C07D211/58, C07D213/57, C07D333/24, C07D261/08, C07D277/10, C07D263/32, C07D263/22, C07D263/20, C07D271/06, C07D211/34, C07D215/06, C07D333/38, C07D235/30, C07D413/06, C07D263/56, C07D409/12, C07D409/06, C07D409/14, C07D277/82, C07D263/58, C07D215/38, C07D217/22, C07D417/12, C07D413/14, C07D215/22, C07D410/06, C07D241/04, C07D209/42, C07D405/06, C07D403/04, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/407, A61K31/438, A61K31/366, A61K31/454, A61K31/445, A61K31/4025, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/4545, A61K31/4995, A61K31/4525, A61K31/4709